Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2022, Т. 11, №1, с. 60-63
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101160

P.A. Herzen Journal of Oncology
2022, Vol. 11, №1, pp. 60-63
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101160

Спасительная хирургия в лечении пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком полости рта

© И.В. РЕБРИКОВА, А.П. ПОЛЯКОВ

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Заболеваемость злокачественными опухолями полости рта ежегодно увеличивается, более 60% пациентам при первичном обращении в лечебные учреждения устанавливается III—IV стадия, что требует проведения комбинированного или комплексного лечения. Несмотря на развитие современных методов лечения, основной причиной низкой продолжительности жизни является высокая частота рецидивов. Хирургическое лечение пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком полости рта обеспечивает лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с другими методами лечения по данным метаанализов, но нередко является и неэффективным. Результаты и возможности спасительной хирургии зачастую ограничены ранее проведенным лечением первичной опухоли, состоянием пациента и другими факторами. При выборе тактики лечения важно оценить показания к хирургическому лечению и определить, приведет ли оно к улучшению качества жизни или выживаемости. Прогностические предоперационные и послеоперационные факторы, выявленные при многофакторных анализах, а также разработка прогностических шкал с целью улучшения отбора пациентов для спасительной хирургии представлены в ряде публикаций. Этой актуальной теме посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: *рецидивный плоскоклеточный рак полости рта спасительная хирургия, прогностические факторы, прогностические шкалы.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Ребрикова И.В. — https://orcid.org/0000-0002-7854-9824
Поляков А.П. — https://orcid.org/0000-0003-2095-5931
Автор, ответственный за переписку: Ребрикова И.В. — e-mail: rebrikovaiv@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Ребрикова И.В., Поляков А.П. Спасительная хирургия в лечении пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком полости рта. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(1):60–63. https://doi.org/10.17116/onkolog20221101160

Salvage surgery in the treatment of patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity

© I.V. REBRIKOVA, A.P. POLYAKOV

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The incidence of malignant tumors of the oral cavity increases annually; more than 60% of patients are diagnosed at stages III and IV when they first visit healthcare facilities, which requires combined or combination treatment. Despite the development of current treatments, the main reason for low life expectancy is a high recurrence rate. Surgical treatment for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity provides better overall and relapse-free survival rates than do other treatments, as evidenced by meta-analyses, but it is also frequently ineffective. The results and possibilities of salvage surgery are often limited by the previous treatment of the primary tumor, the patient's condition, and other factors. When choosing a treatment policy, it is important to evaluate indications for surgical treatment and to determine whether the latter will lead to a better quality of life or longer survival. The prognostic preoperative and postoperative factors identified by multivariate analyses, as well as the development of prognostic scales to improve the selection of patients for salvage surgery are presented in a number of publications. This review is devoted to this relevant topic.

Keywords: *recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity, salvage surgery, prognostic factors, prognostic scales.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Rebrikova I.V. — https://orcid.org/0000-0002-7854-9824
Polyakov A.P. — https://orcid.org/0000-0003-2095-5931
Corresponding author: Rebrikova I.V. — e-mail: rebrikovaiv@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Rebrikova IV, Polyakov AP. Salvage surgery in the treatment of patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(1):60–63. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20221101160

Заболеваемость злокачественными опухолями полости рта в России за последнее десятилетие увеличилась с 7209 случаев в 2009 г. до 9815 в 2019 г., среднегодовой темп прироста составил 1,88%, прирост — 35,61%. В 97% случаев злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта представлены плоскоклеточным раком.

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком полости рта резко уменьшается при увеличении стадии опухолевого процесса, составляя 78,5% при I стадии, 68,4% при II, 64,5% при III и 34,5% при IV [1]. У большинства пациентов с плоскоклеточным раком полости рта диагностируются местно-распространенные стадии. В 2019 г. в России при первичном стадировании опухолей у 62,8% пациентов установлены III и IV стадии заболевания [2].

Несмотря на развитие современных методов лечения, основной причиной низкой продолжительности жизни является частота рецидивов от 15 до 45% и даже 50%, по данным разных авторов, в том числе местного рецидива до 47%, регионарного до 35%, локорегионарного до 11% [3, 4].

В связи с повышенным риском рецидивирования и регионарного метастазирования при местно-распространенном резектабельном плоскоклеточном раке полости рта и наличии неблагоприятных прогностических гистологических факторов лечение пациентов, как правило, комбинированное, включающее хирургический компонент и адъювантную лучевую/химиолучевую терапию. В случае рецидива опухолевого процесса лечение зачастую ограничено ранее проведенной лучевой или химиолучевой терапией [5].

Основными вариантами лечения при рецидиве плоскоклеточного рака полости рта могут быть: спасительная хирургия, конкурентная химиолучевая, повторная лучевая или противоопухолевая лекарственная терапия [5, 6].

Данные крупных метаанализов показывают лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости после хирургического лечения по сравнению с другими методами у пациентов с рецидивными опухолями головы и шеи.

J.H. Chang, C.C. Chia, K.S. Yang и соавт. [6] в своем метаанализе проанализировали результаты лечения 4839 пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком органов головы и шеи. Авторы сделали вывод, что пятилетняя общая выживаемость пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком полости рта после хирургического лечения составляет 46,75%, а после химиотерапии, повторной лучевой терапии и конкурентной химиолучевой терапии — 23,44, 21,62, 22,53% соответственно.

R. González-García и соавт. [3] на основании метаанализа, включающего 13 исследований и 1692 пациента с рецидивным плоскоклеточным раком полости рта, показали, что пятилетняя выживаемость после спасительной хирургии составляет 40,2%.

Пятилетняя общая выживаемость пациентов после спасительной хирургии по поводу рецидивного плоскоклеточного рака полости рта по результатам исследования S.Tam и соавт. [7], составляла 43%, по данным обзора публикаций S.van Weert, C.R. Leemans 2021 года — 41,7% [4].

В настоящее время достижения в области хирургических подходов, микрохирургической реконструкции, а также подготовки хирургов расширили показания к спасительным операциям, в том числе для пациентов с местно-распространенным рецидивным опухолевым процессом полости рта, однако такие операции имеют ряд особенностей, а именно: отсутствие местного пластического материала для адекватной изоляции магистральных сосудов, поздние лучевые реакции, приводящие к остеорадионекрозу костей лицевого скелета, ксеростомии, снижению регенеративных способностей тканей, повреждение стенки реципиентных сосудов, непригодность их для микрохирургической трансплантации, сложность определения границ опухоли и границ резекции [3]. Кроме этого, отмечается большая частота послеоперационных осложнений, особенно у пациентов, ранее получавших лучевую или химиолучевую терапию [8].

Отбор пациентов, подходящих для хирургического лечения, с рецидивным плоскоклеточным, особенно местно-распространенным, раком полости рта, является серьезной проблемой. Широкое иссечение опухоли с целью достижения «негативных» краев резекции для обеспечения лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости должно быть сбалансировано с функциональными нарушениями, степенью инвалидизации и качеством жизни [8]. Важно принять правильное решение о возможности выполнения хирургического лечения с минимизацией послеоперационных и витальных осложнений, обеспечив пациенту продолжительность жизни не меньше, чем при других методах, или отказаться от такого лечения, поскольку оно не даст положительного результата.

При анализе литературы выявлены публикации, в которых авторы определяют прогностические факторы безрецидивной и общей выживаемости при выполнении спасительной хирургии.

J.H. Chang и соавт. [6], проанализировав результаты лечения 4839 пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи, на основании регрессионного анализа Кокса (средний период наблюдения 3,25 года) выявили независимые прогностические факторы риска низкой общей выживаемости, такие как возраст 65 лет и старше, индекс коморбидности Чарлсона более 6, распространенная стадия опухолевого процесса первичной опухоли и безрецидивный интервал менее 1 года.

N.R. Akali и соавт. [9] в 2021г. сообщили о результатах хирургического лечения у 241 пациента с рецидивным плоскоклеточным раком органов головы и шеи. Многофакторный анализ показал, что предшествующая химиолучевая терапия и периневральная инвазия были независимыми предикторами низкой общей и безрецидивной выживаемости после спасительной хирургии. У пациентов, получавших предшествующую лучевую терапию, и пациентов, прошедших предшествующую химиолучевую терапию, после спасительной хирургии пятилетняя общая выживаемость составила 54,6 и 31,5% соответственно (p<0,001), пятилетняя безрецидивная выживаемость — 36,6 и 16,6% соответственно (p=0,004). Предшествующая химиолучевая терапия и наличие периневральной инвазии привели к более низкой общей (HR 6,32, 95% ДИ [1,83—21,80] и HR 3,10, 95% ДИ [1,09—8,78] соответственно) и безрецидивной (HR 2,63, 95% ДИ [1,03—6,71] и HR 3,87, 95% ДИ [1,61—9,30] соответственно) выживаемости после спасительной хирургии.

В ретроспективном анализе J. Kim и соавт. [10], включающем 191 пациента, выявлены предоперационные факторы риска летальности в течение 1 года после операции по поводу рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи и выполнена оценка факторов, которые влияют на качество жизни, включая продолжительность пребывания в стационаре, количество госпитализаций и направление

пациента в паллиативное учреждение в течение 1 года после спасительной операции.

Авторы выявили, что индекс коморбидности Чарлсона влиял на показатели выживаемости. Так, у пациентов с индексом более 6 медиана выживаемости составила 19 месяцев (95% ДИ, 10—25 мес), а для пациентов с индексом менее 6—81 месяцев (95% ДИ, более 41 мес). Факторы, которые были значимыми при однофакторном анализе, были включены в первоначальный многофакторный анализ. При увеличении общего индекса коморбидности Чарлсона на каждую единицу вероятность смерти в течение 1 года после спасительной операции увеличивалась на 43% (ОР 1,43; 95% ДИ 1,16—1,76) с учетом других факторов. В дополнение к общему баллу индекса коморбидности Чарлсона, индекс при стадировании первичной опухоли Т3 или Т4 (ОР 2,34; 95% ДИ 1,27—4,31) и безрецидивная выживаемость менее 6 месяцев (ОР 5,61; 95% ДИ 1,78—16,7) оставались значимыми независимыми предикторами смерти в течение 1 года [10].

Из 191 (27,7%) пациента 53 умерли в течение 1 года после спасительной операции. Среди них было больше всего пациентов, госпитализированных в стационары (p<0,001) и в паллиативные учреждения (p<0,001), отмечалась большая общая продолжительность пребывания в стационаре (p<0,001). Пациенты, умершие в течение года, провели на 17,3% больше оставшихся до смерти дней в больнице [10].

Авторы делают вывод, что при отборе пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком полости рта для хирургического лечения необходимо учитывать сопутствующие соматические заболевания и возраст, измеряемые по шкале индекса коморбидности Чарлсона, первичный индекс Т3 или Т4, а также короткий безрецидивный период. У пациентов с сочетанием всех факторов риска следует отдавать предпочтение паллиативному лечению [10].

Таким образом, в работах разных авторов сообщается о неблагоприятных предоперационных факторах прогноза, таких как возраст 65 лет и старше, индекс коморбидности Чарлсона более 6, местнораспространенный локорегионарный опухолевый процесс и безрецидивный интервал менее 1 года, предшествующая химиолучевая терапия и периневральная инвазия и др. Состояние краев резекции, экстракапсулярная инвазия и послеоперационные осложнения были определены как потенциальные послеоперационные прогностические факторы [11, 12].

Следующим шагом, описанным в литературе, является разработка прогностической шкалы на основании пред- и послеоперационных прогностических факторов, которая могла бы оптимизировать отбор пациентов для спасительной хирургии с целью достижения лучших онкологических результатов [13].

В работе M. Hamoir и соавт. [12] в ходе одноцентрового ретроспективного исследования, включающего 109 пациентов, которые перенесли спасительную операцию по поводу рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи, выполнили однофакторный и многофакторный анализы предоперационных и послеоперационных прогностических факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость с целью лучшего определения подходящих кандидатов для спасительной хирургии.

Значимыми неблагоприятными предоперационными прогностическими факторами при многофакторном анализе являлись: опухоли ротоглотки [HR 3,98; p<0,01], стадия III [HR 5,93; p<0,01] и локорегионарный рецидив [HR 2,93; p=0,04], а послеоперационными прогностическими факторами — положительные края резекции [HR 2,32; p=0,04], близкий край резекции [HR 2,94; p=0,02], экстракапсулярное распространение [HR 4,04; p=0,03] и послеоперационные осложнения [HR 3,64; p<0,01] [12].

По результатам исследования авторы разработали шкалу прогноза безрецидивной выживаемости с учетом трех независимых предоперационных прогностических факторов, таких как локорегионарный рецидив, локализация опухоли в области головы и шеи, кроме гортани, и местно-распространенная стадия (III и IV). Пациенты без, с одним, двумя или тремя неблагоприятными прогностическими факторами имели 2-летнюю безрецидивную выживаемость 96,2, 62,5, 35,5 и 28,6% соответственно [12].

Авторы делают вывод, что пациенты с III и IV стадиями ротоглотки, гортаноглотки, полости рта (не гортани) и локорегионарным рецидивом имеют худшие онкологические результаты при хирургическом лечении по поводу рецидива. Пациентам с положительным краем и экстракапсулярным распространением, учитывая высокий риск прогрессирования, необходимо проводить адъювантное лечение [12].

В своем исследовании V. Lupato и соавт. [13]. при многофакторном анализе, опубликованном в 2021г., выявили 4 независимых неблагоприятных фактора общей выживаемости: возраст 70 лет и старше, IV стадия, безрецидивный период менее 12 мес и локорегионарный рецидив, на основании которых авторы предложили свою прогностическую шкалу. Каждому фактору был присвоен 1 балл. У пациентов с баллом 0—1 общая 5-летняя выживаемость составила 65,7%, при 2 баллах — 35,3%, при 3—4 баллах — 0% (p<0,001).

В исследовании H.K. Tan и соавт. [14] значимыми независимыми прогностическими факторами снижения выживаемости после спасительной хирургии являлись: IV стадия первичной опухоли (p<0,017) и локорегионарный рецидив (p<0,003). Двухлетняя общая выживаемость для пациентов с двумя, одним или не имеющих ни одного из этих прогностических факторов составила 0,49% и 83% соответственно (p<0,0005). В тоже время E. Esteller и соавт. [15] не смогли найти какой-либо существенной разницы в выживаемости при анализе вышеуказанных прогностических факторов среди своих пациентов.

Пациенты с сочетанием всех неблагоприятных факторов, включенных в шкалы, как правило, имеют низкий уровень успеха после спасительных операций и для них должны быть рассмотрены альтернативные методы лечения.

Таким образом, хотя спасительная хирургия представляет собой лучший выбор для пациентов с операбельным рецидивом плоскоклеточного рака органов полости рта, она может приводить к низким показателям выживаемости и качества жизни [11]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение оптимальных подходов к тактике лечения [13].

Заключение

Определение неблагоприятных факторов прогноза и использование прогностических шкал позволяют предположить результаты лечения. В публикациях прогностические факторы совпадают или не противоречат друг другу. Однако большинство работ включало небольшое количество пациентов, группы были гетерогенными за счет различных ло-

кализаций плоскоклеточного рака в области головы и шеи, разных вариантов рецидива (локальный, регионарный, локорегионарный), различной распространенности опухолевого процесса (от T1 до T4a, от N0 до N3). Особый интерес могла бы представлять разработка прогностических факторов и шкал с учетом большого количества пациентов, имеющих одинаковую локализацию и распространенность процесса, например, для пациентов с рецидивным местно-распространенным плоскоклеточным раком полости рта.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(3):491-508. https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2020.
Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. *State of cancer care in Russia in 2019*. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2020. (In Russ.).
3. González-García R. The role of salvage surgery in oral squamous cell carcinoma. *Plast Aesthet Res*. 2016;3:189-196. https://doi.org/10.20517/2347-9264.2016.43
4. van Weert S, Leemans CR. Salvage surgery in head and neck cancer. *Oral Dis*. 2021;27(1):117-124. https://doi.org/10.1111/odi.13582
5. Ho AS, Kraus DH, Ganly I, Lee NY, Shah JP, Morris LG. Decision making in the management of recurrent head and neck cancer. *Head Neck*. 2014;36(1):144-151. https://doi.org/10.1002/hed.23227
6. Chang JH, Wu CC, Yuan KS, Wu ATH, Wu SY. Locoregionally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: incidence, survival, prognostic factors, and treatment outcomes. *Oncotarget*. 2017;8(33):55600-55612. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16340
7. Tam S, Araslanova R, Low TH, Warner A, Yoo J, Fung K, MacNeil SD, Palma DA, Nichols AC. Estimating survival after salvage surgery for recurrent oral cavity cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(7):685-690. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.0001
8. Hamoir M, Schmitz S, Suarez C, Strojan P, Hutcheson KA, Rodrigo JP, Mendenhall WM, Simo R, Saba NF, D'Cruz AK, Haigentz M Jr, Bradford CR, Genden EM, Rinaldo A, Ferlito A. The current role of salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers* (Basel). 2018;10(8):267. https://doi.org/10.3390/cancers10080267
9. Akali NR, Buggaveeti R, Sukumaran SV, Balasubramanian D, Iyer S, Thankappan K. Prior chemoradiotherapy and pathological perineural invasion predict the survival outcomes of salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43(3):874-883. https://doi.org/10.1002/hed.26547
10. Kim J, Kim S, Albergotti WG, Choi PA, Kaplan DJ, Abberbock S, Johnson JT, Gildener-Leapman N. Selection of ideal candidates for surgical salvage of head and neck squamous cell carcinoma: effect of the charlson-age comorbidity index and oncologic characteristics on 1-year survival and hospital course. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1059-1065. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2158
11. Bossi P, Alfieri S, Strojan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, Saba NF, Rodrigo JP, Bradford C, Suarez C, Zafereo M, Forastiere AA, Vermorken JB, Quer M, Sanabria A, Simo R, de Bree R, Rinaldo A, Ferlito A. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;137:84-91. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.018
12. Hamoir M, Holvoet E, Ambroise J, Lengelé B, Schmitz S. Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: oncologic outcome and predictors of disease free survival. *Oral Oncol*. 2017;67:1-9. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.01.008
13. Lupato V, Polesel J, La Torre FB, Fanetti G, Fratta E, Gobitti C, Baldassarre G, Vaccher E, Franchin G, Giacomarra V. A pre-operative prognostic score for the selection of patients for salvage surgery after recurrent head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Rep*. 2021;11(1):502. https://doi.org/10.1038/s41598-020-79759-0.
14. Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas — stratification for postsalvage survival. *Head Neck*. 2010;32(2):139-147. https://doi.org/10.1002/hed.21159
15. Esteller E, Vega MC, López M, Quer M, León X. Salvage surgery after locoregional failure in head and neck carcinoma patients treated with chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(2):295-301. https://doi.org/10.1007/s00405-010-1365-1

Поступила 28.10.2021
Received 28.10.2021
Принята в печать 08.11.2021
Accepted 08.11.2021