

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. А. Айдарбекова, В. А. Любаев

К ВОПРОСУ О РЕГИОНАРНОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА ГОРТАНИ, ГОРТАНОГЛОТКИ, СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В статье представлен обзор литературы по проблеме регионарного метастазирования плоскоклеточного рака головы и шеи. Наличие регионарных метастазов значительно ухудшает прогноз у больных со злокачественными опухолями головы и шеи. Регионарные метастазы в основном локализуются в лимфатических узлах II и III уровней, т. е. верхнеяремной и среднеяремной групп. Поражение лимфатических узлов других уровней зависит от локализации первичной опухоли, что также влияет на прогноз. Помимо этого на прогноз влияют такие факторы, как количество метастазов, их смещаемость, наличие экстракапсулярного распространения, размер измененных лимфатических узлов. Представляет большой интерес выбор метода лечения регионарных метастазов. До последнего времени одним из основных методов является хирургическое лечение. Объем хирургического вмешательства на зонах регионарного метастазирования (функциональные или радикальные шейные диссекции) планируется с учетом уровней поражения лимфатических узлов. Еще одним методом лечения является лучевая терапия. Однако результаты ее в самостоятельном варианте остаются неудовлетворительными, что объясняет необходимость ее сочетания с химиотерапией или радиомодификаторами.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, регионарные метастазы, комбинированное лечение, комплексное лечение.

Злокачественные опухоли головы и шеи составляют 6% злокачественных новообразований. По мнению большинства исследователей, при ограниченных небольших опухолях пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи могут быть излечены с помощью только хирургического или лучевого лечения. Однако более 60% больных обращаются к врачу с распространенными формами заболевания: большими первичными опухолями, поражением окружающих структур или регионарных лимфатических узлов [46].

Различия в частоте регионарных метастазов объясняются не только локализацией первичной опухоли, но и ее размером, степенью дифференцировки, формой роста и распространенностью [37; 38; 59]. По данным В. А. Любаева, в большинстве случаев метастазы развиваются при инфильтративных опухолях размером более 4 см и при распространении на соседние анатомические области [7].

Частота метастазов зависит от локализации первичной опухоли [18; 48]. При раке гортани поражение регионарных лимфатических узлов определяется также расположением опухоли в том или ином отделе гортани. При

опухоли голосовых складок метастазы в шейных лимфатических узлах встречаются реже, только в 16% случаев, при поражении других отделов — чаще, уже в 56% случаев. По данным М. Wierzbicka, при раке вестибулярного и подскладочного отделов гортани метастазы наблюдаются у 34 и 42% больных соответственно [80]. Наименьшая частота метастазов регистрируется при поражении среднего отдела гортани. Так, в работе J. Siczka поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 9,13% больных с опухолью голосовых складок [71].

Рак гортаноглотки относится к злокачественным новообразованиям головы и шеи с высоким риском лимфогенного метастазирования. До 60% больных со злокачественными опухолями гортаноглотки при первом обращении к врачу уже имеют метастазы в шейных лимфатических узлах [8; 10].

При раке слизистой полости рта и ротоглотки лимфогенные метастазы встречаются в 30—80% случаев [7]. По данным разных авторов, метастазы в регионарных лимфатических узлах при раке передней половины языка диагностируют в 35—45%, при раке задних отделов — в 70—75% случаев. При раке подвижной части языка метастазы наблюдаются у 46,9% больных, при раке корня языка — у 68,5%.

Наиболее высокая частота регионарных метастазов, соответствующих символам N2—N3, наблюдается при опухолях гортаноглотки, корня языка, миндалинковой ямки [21; 22; 53; 72]. При плоскоклеточном раке гортаноглотки частота регионарных метастазов, соответствующих N3, достигает 50%, что, возможно, связано с поздней диагностикой. При плоскоклеточном раке слизистой полости рта метастазы, соответствующие N3, при первом обращении к врачу наблюдаются у 24% больных [45].

При раке гортаноглотки, соответствующем T1, метастазы в регионарных лимфатических узлах наблюдаются у 42% больных, T2 — у 49%, T3 — у 54%, T4 — у 58%. При раке корня языка T1 поражение шейных лимфатических узлов отмечается в 55% наблюдений, T2 — в 56%, T3 — в 52%, T4 — в 76%. При опухолях миндалинковой ямки T1 метастазы определяются у 30% больных, T2 — у 54%, T3 — у 52%, T4 — у 76%.

При плоскоклеточном раке головы и шеи возможны метастазы в ретрофарингеальных лимфатических узлах. При опухолях глотки они встречаются у 19% больных, тонзиллярной области — у 9%, грушевидного синуса — в 5%, корня языка — в 4%, надскладочного отдела гортани — в 2% [69].

В настоящее время широко используют классификацию уровней поражения шейных лимфатических узлов [68]. Для большинства опухолей головы и шеи характерно избирательное поражение того или иного уровня лимфатических узлов, что очень важно при планировании лечения.

У большинства пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи поражены шейные лимфатические узлы II–IV уровней. Это подтверждают гистологическое исследование послеоперационного материала и клинические исследования, указывающие на необходимость удаления всех лимфатических узлов указанных уровней [22].

В 1972 г. R. Lindberg описал локализацию лимфогенных метастазов у 1155 больных плоскоклеточным раком верхних дыхательных путей [45]. Он указал, что первичные опухоли слизистой полости рта характеризуются преимущественным поражением лимфатических узлов I—III уровней, а первичные опухоли ротоглотки, гортаноглотки и гортани — лимфатических узлов II—IV уровней. Контралатеральные лимфатические узлы нечасто встречаются при большинстве опухолей слизистой полости рта и гортаноглотки и отмечаются у значительного числа больных с опухолями корня языка, вестибулярного отдела гортани и твердого неба. Результаты этого исследования подтверждены данными J. P. Shah [69]. Он проанализировал результаты лечения 1081 пациента, которым выполнена радикальная шейная диссекция. Регионарные метастазы опухолей слизистой оболочки полости рта локализовались преимущественно в лимфатических узлах I—III уровней, опухолей гортани — в лимфатических узлах II—IV уровней. Поражение лимфатических узлов I и V уровней встречалось редко.

Тактика лечения плоскоклеточного рака головы и шеи зависит не только от особенностей первичных опухолей, но и от состояния шейных лимфатических узлов. У ряда пациентов их изменения определяются уже на доклиническом этапе, а частота выявления клинически определяемых метастазов превышает 20% [19; 52; 78]. Так, при раке подвижной части языка клинически не определяемые

метастазы в шейных лимфатических узлах имеются в 34% случаев [26], корня языка — в 44% [31], стенок глотки — в 57% [60], надскладочного отдела гортани — в 33% [32]. По данным W. M. Mendenhall, субклинические изменения регионарных лимфатических узлов наблюдаются при раке подвижной части языка в 25—54% наблюдений, корня языка — в 66%, глотки — в 16—26%, надскладочного отдела гортани — в 38% [56]. При раке гортаноглотки метастатическое поражение шейных лимфатических узлов имеется более чем у 75% больных [45].

По данным А. Х. Гейдарова, 2-летняя выживаемость больных без лимфогенных метастазов составляет 56,8%, при опухолях N1-3 — 18,8% [2]. Анализ 5-летней выживаемости больных с опухолями T3N0M0 (35 больных) и T3N1—2M0 (25 больных) показал, что наличие регионарных метастазов снижает ее до 21,6±6,4% по сравнению с 51,7±8,1% в отсутствие метастазов ($p < 0,001$).

Одним из важнейших прогностических факторов является размер первичной опухоли. Трех- и 5-летняя выживаемость при опухолях головы и шеи T1 составляет 62 и 48%, T2 — 43 и 31%, T3 — 27 и 19%, T4 — 21 и 13% соответственно [44].

Помимо представленных ранее факторов при прогнозировании появления регионарных метастазов следует учитывать такие гистологические параметры, как толщина опухоли, инвазия сосудов, степень дифференцировки опухоли и ангиогенез [50; 64]. Особенно информативны толщина и локализация первичной опухоли. В 1986 г. R. H. Spiro показал, что рак языка и дна полости рта толщиной менее 2 мм метастазирует редко даже при большой площади повреждения, тогда как при опухолях большей толщины риск метастазов в шейных лимфатических узлах возрастает до 40% [73]. По данным M. A. Mohit—Tabatabai, частота регионарных метастазов при опухолях дна полости рта толщиной более 1,5 мм не превышала 2%, при опухолях толщиной 1,6—3,5 мм составляла 33%, толщиной более 3,5 мм — 60% [62].

При первичных опухолях ротоглотки и гортаноглотки толщиной более 4 мм риск метастазов в шейных лимфатических узлах увеличивается в 4 раза [15]. Ряд авторов отрицают связь между толщиной опухоли и риском лимфогенных метастазов [29; 50].

На частоту регионарных метастазов влияет также степень дифференцировки опухоли [50]. Установлено, что низкодифференцированные опухоли склонны к более агрессивному течению и, следовательно, при них чаще наблюдается лимфогенная диссеминация [24]. Сходные исследования проведены M. H. McGarran при раке гортани [51]. Однако зависимость между степенью дифференцировки опухоли и частотой лимфогенных метастазов доказана не во всех исследованиях.

Большое влияние на прогноз оказывает экстракапсулярное распространение опухоли [9]. При плоскоклеточном раке головы и шеи часто наблюдаются регионарные метастазы, соответствующие N3. Одиночные лимфоузлы более 6 см встречаются редко. Крупные метастазы представляют собой тотальную деструкцию пораженного лимфатического узла с экстракапсулярным ростом. Частота экстракапсулярного роста зависит от размеров лимфатического узла. Если размер пораженного лимфатического узла не превышает 1 см, частота экстракапсу-

лярного распространения 23%, 2—3 см — 53%, более 3 см — 75%. Экстракапсулярное распространение опухоли повышает риск отдаленных метастазов [36]. Следовательно, чем больше поражение лимфатических узлов, тем неблагоприятнее прогноз.

Большинство больных опухолями головы и шеи поступают с распространенными поражениями. В половине наблюдений (62,1%) размеры измененных лимфатических узлов превышают 3 см [1].

Проанализирована эффективность профилактических шейных диссекций у 63 пациентов с плоскоклеточным раком верхних дыхательных путей N0. У 19 (30,2%) больных обнаружены метастазы в лимфатических узлах. У 14 (22,2%) из них имелось экстракапсулярное распространение опухоли [25].

По данным Е. Г. Матякина, 5-летняя выживаемость больных с метастазами до 3 см составила 56%, более 5 см — 22% [9]. При поражении до 5 лимфатических узлов 5-летняя выживаемость была 54,3%, более 5 — 8%. При опухолях N0 5-летняя выживаемость составила 88%, N1 — 66%, N2 — 39%, N3 — 29%. При наличии контралатеральных метастазов 5-летняя выживаемость составила 46%.

Основными методами лечения злокачественных опухолей головы и шеи являются хирургический, лучевой либо их комбинация. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного (операция + лучевая терапия) методов лечения показал, что лучевая терапия снижает частоту рецидивов, задерживает развитие отдаленных метастазов [42]. Чтобы оценить эффективность лечения регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи, необходимо рассматривать каждый метод лечения по отдельности.

Двухлетняя выживаемость при опухолях N1 после хирургического лечения составляет 61%, 3-летняя выживаемость при опухолях N1—3 — 36%. Пятилетняя выживаемость больных с регионарными метастазами после хирургического лечения — примерно 53% [7; 10; 39]. По данным В. А. Любаева, благоприятные результаты лечения возможны при односторонних смещаемых метастазах N1 [7]. При этом в большинстве случаев достаточно выполнить фасциально-фуглярное иссечение клетчатки шеи.

Имеются сторонники профилактического иссечения клетчатки шеи у больных раком гортаноглотки в отсутствие клинически определяемых метастазов, что объясняется высокой частотой регионарных метастазов при злокачественных опухолях данной локализации.

В исследование, проведенное А. S. Hosal, включены 210 больных с клинически не определяемыми метастазами в шейных лимфатических узлах, которым выполнены селективные шейные диссекции [34]. Первичные опухоли полости рта наблюдались у 43,3% больных, ротоглотки — у 14,3%, гортаноглотки — у 7,6%, гортань — у 34,8%. У 23,0% больных после операции выявлены лимфогенные метастазы, у 17 из них (24,0%) отмечено экстракапсулярное распространение опухоли. Рецидивы наблюдались у 3% больных без метастазов, у 4% больных с гистологически подтвержденными метастазами без экстракапсулярного распространения и у 18% больных с метастазами с экстракапсулярным распространением опухоли. Прогностически неблагоприятным считается наличие 2 регионарных метастазов и более.

У 172 больных раком гортани и гортаноглотки без регионарных метастазов произведена функциональная шейная диссекция [43]. Скрытые метастазы обнаружены у 30% больных, из них у 39% выявлено экстракапсулярное распространение опухоли. Рецидив в зоне регионарных лимфатических узлов выявлен у 5,2% больных. Исследование показало, что профилактическая функциональная шейная диссекция обеспечивает низкую частоту рецидивов и высокую выживаемость.

В 1906 г. G. W. Crile предложил выполнять радикальную шейную диссекцию при метастазах в шейных лимфатических узлах. Эта операция популяризирована М. Hayes в 1951 г. В последующем хирургическое вмешательство на шейных лимфатических узлах подверглось значительным изменениям. Целями модификаций радикальной шейной диссекции были уменьшение косметических и функциональных нарушений, обусловленных резекцией таких структур, как грудино-ключично-сосцевидная мышца и добавочный нерв. В 1967 г. Е. Васса представил результаты "консервативной" шейной диссекции, при которой регионарные лимфатические узлы удалялись единым блоком без смежных мягкотканых структур [17]. Он заключил, что "консервативная" шейная диссекция не уступает по эффективности радикальной диссекции, но позволяет сохранить анатомические структуры, не вовлеченные в опухолевый процесс, что улучшает функциональные результаты лечения. После этого модифицированная шейная диссекция стала широко использоваться для лечения регионарных метастазов как самостоятельно, так и в сочетании с лучевой терапией.

Профилактические шейные диссекции выполняют при опухолях с высоким риском лимфогенных метастазов. Они показаны при опухолях ранних стадий, когда удаление окружающих структур (грудино-ключично-сосцевидная мышца, внутренняя яремная вена, добавочный нерв) не показано. К профилактическим шейным диссекциям относятся надлопаточно-подъязычная шейная диссекция (удаляются лимфатические узлы I—III уровней), расширенная надлопаточно-подъязычная шейная диссекция (дополнительно удаляются лимфатические узлы IV уровня), боковая шейная диссекция (удаляются лимфатические узлы II—V уровней) [33; 68]. Надлопаточно-подъязычную шейную диссекцию выполняют при опухолях слизистой полости рта с высоким риском субклинического поражения лимфатических узлов, расширенную надлопаточно-подъязычную шейную диссекцию — при метастазах в лимфатических узлах IV уровня, боковую шейную диссекцию — при опухолях ротоглотки, гортаноглотки и гортани.

Наличие регионарных метастазов N3 является показанием к расширенным шейным диссекциям. Термин «расширенные шейные диссекции» впервые использован в 1968 г. Н. Lipshutz и S. Stetzer [47]. Они описали комбинацию радикальной шейной диссекции и заднебоковой шейной диссекции. Под этим термином понимают дополнительное удаление лимфатических узлов или других окружающих структур, не входящее в объем стандартной радикальной шейной диссекции [41].

В работах из Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга расширенные шейные диссекции составили 5% всех шейных диссекций у больных с опухо-

лями N2—3 [20]. По этим данным, 5-летняя выживаемость при плоскоклеточном раке выше, чем при других опухолях головы и шеи (47 и 24% соответственно). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, подвергшихся расширенным шейным диссекциям, составила около 40%, рецидивы отсутствовали более чем у 70%.

Еще одним методом лечения регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи является дистанционная лучевая терапия. Она может использоваться как при непальпируемых лимфатических узлах, так и при клинически определяемых метастазах, в том числе в плане комбинированного или комплексного лечения [30].

По данным разных авторов, суммарная очаговая доза при дистанционной лучевой терапии зависит в первую очередь от размера и в меньшей степени от гистологического строения опухоли [30; 76]. При плоскоклеточном раке R. R. Million рекомендует следующие минимальные суммарные очаговые дозы: при опухолях менее 1 см — 60 Гр, 1—2 см — 65 Гр, 2-3 см — 70 Гр, 3—6 см — 75 Гр [61].

По данным В. В. Карасевой, 5-летняя выживаемость больных раком ротоглотки и слизистой полости рта без регионарных метастазов при комбинированном лечении (лучевая терапия и последующее хирургическое вмешательство) составила $49,7 \pm 11,2\%$, при наличии регионарных метастазов — $29,4 \pm 9,8\%$ [6]. При проведении комбинированного лечения, когда хирургическое вмешательство выполнялось на первом этапе, 5-летняя выживаемость в отсутствие регионарных метастазов составила $46,8 \pm 11,8\%$, при наличии метастазов — $26,5 \pm 7,6\%$.

Сравнение отдаленных результатов лучевой терапии в самостоятельном варианте в зависимости от числа пораженных регионарных лимфатических узлов при раке ротоглотки показало, что при поражении 3 и более узлов 5-летняя выживаемость в 7 раз ниже, чем при поражении менее 3 узлов ($3,7 \pm 3,6$ и $27,3 \pm 4,0\%$ соответственно) [4].

Пятилетняя общая выживаемость при опухолях N0 составила $34,8 \pm 7,5\%$, N1 — $34,2 \pm 5,7\%$, N2 — $16,3 \pm 4,6\%$, N3 — $4,9 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$). При наличии двусторонних метастазов 5-летняя выживаемость составляет $11,1 \pm 6,0\%$, при односторонних — $27,7 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$) [3; 4]. Наихудшие результаты лучевой терапии получены у больных с конгломератами шейных лимфатических узлов.

Результаты лучевого лечения регионарных метастазов рака слизистой полости рта и ротоглотки неудовлетворительны [3], поэтому в настоящее время при опухолях этой локализации широко используется комбинированное лечение [16; 28; 54; 58].

Интересное исследование провел S. J. Wang [79]. В нем участвовали больные с небольшими опухолями головы и шеи N2-3. На первом этапе 71 больному проведена лучевая терапия на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. У 69 больных отмечен полный клинический эффект со стороны первичной опухоли, у 42 — полный клинический эффект со стороны регионарных метастазов. Всем больным после лучевой терапии проведена шейная диссекция. У 31 из 71 (44%) больного выявлены метастазы. У 13 из 42 (31%) пациентов с полным клиническим эффектом со стороны регионарных метастазов при гистологическом исследовании обнаружены метастазы.

Показания к послеоперационной лучевой терапии или химиотерапии после профилактических шейных

диссекций определил К. Т. Pitman [66]. К ним относятся экстракапсулярное распространение опухоли, увеличенные лимфатические узлы, поражение лимфатических узлов более чем одного уровня, перинеуральная и периваскулярная инвазия.

Решение о выполнении шейной диссекции после лучевой терапии зависит от того, было поражение одно- или двусторонним, от диаметра наибольшего лимфатического узла, его фиксации, числа клинически увеличенных лимфатических узлов и суммарной очаговой дозы. Если после полного курса лучевой терапии увеличенные лимфатические узлы полностью исчезают, можно ограничиться только этим методом лечения и оставить больного под наблюдением [35; 65]. Однако обычно безопаснее выполнить шейную диссекцию сразу после завершения лучевой терапии, поскольку постлучевой фиброз затрудняет удаление рецидивных опухолей [49]. Суммарная очаговая доза зависит от размеров и фиксации лимфатических узлов. Так, предоперационное облучение в суммарной очаговой дозе 50 Гр проводят при подвижных метастазах размером 3—4 см, 60 Гр и более — при метастазах 5—6 см. Лимфатические узлы размером 7—8 см обычно фиксированы и требуют подведения дозы 70—75 Гр [55].

Проведение хирургического вмешательства после курса лучевой терапии имеет свои недостатки, поскольку увеличивает частоту послеоперационных осложнений. К ним относятся постлучевой фиброз и отек мягких тканей. Особенно высока частота послеоперационных осложнений, если шейная диссекция после облучения сочетается с операцией на первичной опухоли. По данным W. M. Mendenhall, частота послеоперационных осложнений после курса лучевой терапии составляет 23% [56]. В 69,7% случаев осложнения представлены нагноением послеоперационной раны. Частота осложнений возрастает с увеличением дозы лучевой терапии. Это подтверждается данным J. M. Taylor [77].

При опухолях N2—3 2- и 3-летняя выживаемость после комбинированного лечения (лучевая терапия + хирургическое лечение) составляет 45 и 18% соответственно, 2-летняя выживаемость после только лучевого лечения — 14%.

Лечение больных с опухолями головы и шеи N2-3 представляет большие трудности. В ряде центров при таких опухолях проводят хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией. В работе W. M. Mendenhall представлены результаты 233 шейных диссекций у 181 пациента с опухолями N2—3 (у 52 больных произведено двустороннее удаление клетчатки шеи) [56]. Большинство больных выполнены радикальные операции (163 наблюдения, 70%). В послеоперационном периоде лучевая терапия на область шеи проведена 148 больным (82%). Пятилетняя общая выживаемость составила 30%.

Данные литературы свидетельствуют о необходимости комбинированного и комплексного лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи. В исследовании С. Тапежа комбинированное лечение проведено 65% больных раком слизистой полости рта и ротоглотки и 35% больных раком гортани [74]. Это позволило снизить частоту локорегионарных рецидивов с 26 до 16% при раке слизистой полости рта и ротоглотки и с 18 до 9% при раке гортани.

Анализ результатов полихимиотерапии с включением цисплатина при плоскоклеточном раке головы и шеи выполнен Л. В. Платинским [11]. Изучена эффективность 4 комбинаций. Эффективность комбинации цисплатина, винкристина, блеомицина и метотрексата составила 65%, той же комбинации без метотрексата — 71%, комбинации цисплатина, блеомицина и фторурацила — 77,5%, цисплатина, фторурацила и митомицина — 56,5%. Таким образом, наиболее эффективной, по данным этого исследования, оказалась комбинация цисплатина, блеомицина и фторурацила.

Наиболее популярны при плоскоклеточном раке головы и шеи программы, включающие высокие дозы цисплатина и длительную непрерывную инфузию фторурацила. Эффективность этой комбинации изучил J. Kish [40]. Она составила 72%. По данным других авторов, она составляет 25—78% [40]. В настоящее время продолжается активный поиск эффективных режимов химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи.

В последние годы при плоскоклеточном раке головы и шеи стала применяться одновременная химиолучевая терапия [63; 75]. До сих пор остается нерешенным вопрос о количестве курсов химиотерапии [53].

Неоадьювантная химиолучевая терапия позволила статистически достоверно увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных с опухолями N2 по сравнению с больными, которым неоадьювантную химиотерапию не проводили. Частота рецидивов при применении неоадьювантной химиотерапии снижается в 2,9 раза. Пятилетняя общая выживаемость больных с опухолями N2, получивших комбинированное лечение, составляет $28,6 \pm 9,5\%$ по сравнению с $16,3 \pm 4,7\%$ после лучевой терапии, а 10-летняя — $24,0 \pm 4,1$ и $13,4 \pm 4,3\%$ соответственно ($p < 0,05$).

В последние годы идет активный поиск средств потенцирования лучевой терапии. Одним из них является гипертермия. По данным И. С. Романова, по сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте терморадикотерапия повышает частоту полных регрессий (3,6 и 30,1% соответственно), что приводит к увеличению 5-летней выживаемости (8,7 и 24,8% соответственно) ($p < 0,05$) [13].

Терморадикотерапия повышает резектабельность опухоли. В исследовании С. И. Ткачева 5-летняя выживаемость больных с регионарными метастазами плоскоклеточного рака головы и шеи после терморадикотерапии составила $24,0 \pm 4,2\%$, в то время как после лучевой терапии в самостоятельном варианте — лишь $9,0 \pm 4,6\%$ ($p < 0,01$) [14]. После уменьшения размеров метастазов у 18 (18%) больных стало возможным хирургическое вмешательство на зонах регионарного метастазирования.

По данным М. А. Енгибарян, для повышения селективности действия локальной термохимиотерапии при нерезектабельных регионарных метастазах злокачественных опухолей головы и шеи можно использовать окситоцин [5]. При его перитуморальном введении происходит замедление кровотока в опухоли. По данным автора, объективный эффект удается достичь у 21,8%, а стабилизацию — у 78,2% больных с нерезектабельными регионарными метастазами У 38,2% больных после курса локальной термохимиотерапии появилась возможность для хирургического лечения.

Представленные выше данные отражают современное состояние проблемы лечения регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи. Несмотря на многочисленные исследования, проблема оптимального лечения лимфогенных метастазов пока не решена. В доступной литературе не представлены работы, посвященные определению тактики лечения в зависимости от состояния первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, что обосновывает необходимость проведения таких исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойков В. П., Гладилина И. А., Павлюк Д. Ю. и др. Лечебная тактика при раке гортаноглотки // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, №1. — С. 51—55.
2. Гејдаров А. Х. Превентивные методы воздействия на зоны регионарного метастазирования при комбинированном лечении рака подвижной части языка II—III стадии (T2N0M0—T3N0M0): Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1994. — 19 с.
3. Гладилина И. А. Лучевое и химиолучевое лечение больных неоперабельным раком ротоглотки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 247 с.
4. Гладилина И. В., Шабанов М. А. Сравнительный анализ результатов лучевого и химиолучевого лечения больных раком ротоглотки II—IV ст. // *Мед. радиол. и радиационная безопасность.* — 2001. — Т. 46, №3. — С. 44—47.
5. Енгибарян М. А. Локальная модифицированная термохимиотерапия нерезектабельных регионарных метастазов злокачественных опухолей головы и шеи: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Р.-н/Д., 2004. — 23 с.
6. Карасева В. В. Комбинированная химиотерапия плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки: Дис... д-ра мед. наук. — Томск, 1997. — 306 с.
7. Любаев В. А. Хирургический метод в лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1985. — 299 с.
8. Магжигов М. Г. Современные подходы к диагностике и лечению местнораспространенного рака гортаноглотки (T3-4N0—3M0): Дис... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 236 с.
9. Матякин Е. Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 295 с.
10. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — 4-е изд. — М.: Медицина, 2000. — С. 315—330.
11. Платинский Л. В., Михайловский А. В., Соколова В. Д. и др. Применение платидиама в комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей / Опухоли головы и шеи. Диагностика, лечение. — Томск, 1994. — С. 113—116.
12. Поляков Л. Ю., Борисов В. И., Ларинова Н. А. и др. Химиолучевое лечение больных с местнораспространенными формами рака орфарингеальной зоны // *Мед. радиол. и радиационная безопасность.* — 1994. — №1. — С. 47—49.
13. Романов И. С. Тактика лечения местнораспространенных регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2000. — 20 с.
14. Ткачев С. И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 266 с.
15. Ambrosch P., Kron M., Fischer G. et al. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion // *Head Neck.* — 1995. — Vol. 17. — P. 473—479.
16. Barkley H. T., Fletcher G. H., Jesse R. H. et al. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx // *Am. J. Surg.* — 1972. — Vol. 124. — P. 462—467.
17. Bocca E., Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1967. — Vol. 76. — P. 975—987.
18. Buckley J. G., MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: A prospective analysis of prevalence and distribution // *Head Neck.* — 2000. — Vol. 22. — P. 380—385.
19. Byers R. M., Weber R. S., Andrews T. et al. Frequency and thera-

- peutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue // *Head Neck*. — 1997. — Vol. 19. — P. 14—19.
20. Carew J. F., Spiro R. H. Extended neck dissection // *Am. J. Surg.* — 1997. — Vol. 174. — P. 485—489.
21. Chen K. Y., Fletcher G. H. Malignant tumors of the nasopharynx // *Radiology*. — 1971. — Vol. 99. — P. 165—171.
22. Chodynicky S., Lazarczyk B., Woinska-Rojecka T. et al. Modified neck dissections — efficiency of surgical treatment and clinical observations // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — Vol. 8, N 2. — P. 93—95.
23. Clark J., Li W., Smith G. et al. Outcome of treatment for advanced cervical metastatic squamous cell carcinoma // *Head Neck*. — 2005. — Vol. 27, N 2. — P. 87—93.
24. Close L. G., Burns D. K., Reisch J. et al. Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1987. — Vol. 113. — P. 1191—1195.
25. Coatesworth A. P., MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck // *Head Neck*. — 2002. — Vol. 24, N 3. — P. 258—261.
26. Decroix Y., Ghossein N. A. Experience of the Curie Institute in treatment of cancer of the mobile tongue. II. Management of the neck nodes // *Cancer*. — 1981. — Vol. 47. — P. 503—508.
27. Devaney S. L., Ferlito A., Rinaldo A. et al. Pathologic defection of occult metastases in regional lymph nodes in patients with head and neck cancer // *Acta Otolaryngol.* — 2000. — Vol. 120, N 3. — P. 344—349.
28. Diouf R., Diallo B. K., Tall A. et al. Cancers of the larynx: what therapeutic strategy to use in Senegal? // *Dakar Med.* — 1999. — Vol. 44, N 2. — P. 215—218.
29. Eicher S. A., Overholt S. M., El-Naggar A. K. et al. Lower gingival carcinoma: clinical and pathologic determinants of regional metastases // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1996. — Vol. 122. — P. 634—638.
30. Engin K., Tupchong L., Waterman F. M. et al. Thermoradiotherapy for superficial tumor deposits in the head and neck // *Int. J. Hyperthermia*. — 1994. — Vol. 10, N 2. — P. 153—164.
31. Foote R. L., Olsen K. D., Davis D. L. Base of tongue carcinoma. Patterns of failure and predictors of recurrence after surgery alone // *Head Neck*. — 1993. — Vol. 15. — P. 300—307.
32. Garden A. S., Morrison W. H., Ang K. K. Laryngeal and hypopharyngeal cancer / Gunderson L. L., Tepper J. E. (eds.). *Clinical radiation oncology*. — New York: Churchill Livingstone, 2000. — P. 485-503.
33. Gluckman J. L., Johnson J. T. Surgical management of neck metastases — United Kingdom: Taylor and Francis Group, 2003. — 173 p.
34. Hosai A. S., Carrau R. L., Johnson J. T. et al. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck // *Laryngoscope*. — 2000. — Vol. 110, N 12. — P. 2037—2040.
35. Johnson C. R., Silverman L. N., Clay L. B. et al. Radiotherapeutic management of bulky cervical lymphadenopathy in squamous cell carcinoma of the head and neck: is postradiotherapy neck dissection necessary? // *Rad. Oncol. Invest.* — 1998. — Vol. 6. — P. 52—57.
36. Johnson J. T., Barnes E. L., Myers E. N. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastases // *Arch. Otolaryngol.* — 1981. — Vol. 107. — P. 725—729.
37. Jose J., Coatesworth A. P., Johnston C. et al. Cervical node metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Prospective analysis of prevalence and distribution // *J. Laryngol. Otol.* — 2002. — Vol. 116. — P. 925—928.
38. Jose J., Coatesworth A. P., MacLennan K. Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: Histopathologic analysis and reporting // *Head Neck*. — 2003. — Vol. 25. — P. 194—197.
39. Julieron M., Kolb F., Schwaab G. et al. Surgical management of posterior pharyngeal wall carcinomas: functional and oncologic results // *Head Neck*. — 2001. — Vol. 23. — P. 80-86.
40. Kish J. A., Eusley J. E., Jacobs J. K. Evaluation of high dose cisplatin and 5-fluorouracil infusion as initial therapy in advanced head and neck cancer // *Ann. J. Clin. Oncol.* — 1988. — Vol. 11. — P. 553—557.
41. Kruk-Zagajewska A., Szmaja Z., Wierzbicka M. Practical significance of the 6 level neck classification in cancers of the aerodigestive tract // *Otolaryngol. Pol.* — 2000. — Vol. 54, N 31. — P. 133—136.
42. Laramore G. E., Coltrera M. D., Karen J. H. *Tumors of Head and Neck* // Rubin Ph. (ed.). *Clinical Oncology*. — 8th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders company, 2001. — P. 405—461.
43. Lassaletta L., Garcia-Pallares M., Morera E. et al. Functional neck dissection for the clinically negative neck: effectiveness and controversies // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2002. — Vol. 111, N 2. — P. 169—173.
44. Lefebvre J. L., Lartigau E., Kara A. et al. *Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer* / Gospodarowicz M. K. (ed.). *Prognostic Factors in Cancer*. — 2nd. ed. — New York: A. John Wiley and sons, 2001. — P. 151—166.
45. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts // *Cancer*. — 1972. — Vol. 29. — P. 1446—1449.
46. Lindelov B., Hansen H. S. The impact of lymph node metastases on the results of treatment by primary radiotherapy and secondary surgery in oropharyngeal cancer // *Acta Oncol.* — 1995. — Vol. 34, N 7. — P. 965—968.
47. Lipshutz H., Stetzer S. Extended radical neck dissection // *Ann. Surg.* — 1968. — Vol. 168. — P. 901—904.
48. Liu M., Xiao Z., Shen Y. Detection of neck lymph node metastasis in the patients with supraglottic cancer // *Chung. Hua. Erh. Pi. Yen. Hou. Ko. Tsa. Chih.* — 1995. — Vol. 30, N 1. — P. 47—49.
49. Mabanta S. R., Mendenhall W. M., Stringer S. P. et al. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes // *Head Neck*. — 1999. — Vol. 21. — P. 591—594.
50. Martinez-Gimeno C., Rodriguez E. M., Vila C. N. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis // *Laryngoscope*. — 1995. — Vol. 105. — P. 728—733.
51. McGavran M. H., Bauer W. C., Ogura J. H. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor // *Cancer*. — 1961. — Vol. 14. — P. 55—60.
52. McGuirt W. F., Johnson J. T., Myers E. N. et al. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1995. — Vol. 121, N 3. — P. 278-282.
53. McLaughlin M. P., Mendenhall W. M., Mancuso A. A. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck // *Head Neck*. — 1995. — Vol. 17. — P. 190—198.
54. Mendenhall W. M., Amdur R. J., Hinerman R. W. et al. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck // *Am. J. Otolaryngol.* — 2003. — Vol. 24. — P. 41—50.
55. Mendenhall W. M., Cassisi N. J., Stringer S. P. et al. Therapeutic principles in the management of head and neck tumors / Souhami R. L., Tannock I., Hohenberger P. et al. (eds.). *Oxford Textbook of Oncology*. — 2nd ed. — Oxford: Oxford University Press, 2001. — P. 145.
56. Mendenhall W. M., Million R. R., Cassisi N. J. Elective neck irradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck // *Head Neck Surg.* — 1980. — Vol. 3. — P. 15—20.
57. Mendenhall W. M., Million R. R., Cassisi N. J. Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy: the role of neck dissection for clinically positive neck nodes // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* — 1986. — Vol. 12. — P. 733—740.
58. Mendenhall W. M., Villaret D. B., Amdur R. J. et al. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck // *Head Neck*. — 2002. — Vol. 24. — P. 1012—1018.
59. Mendenhall W. M., Parsons J. T., Mancuso A. A. et al. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx an alternative to surgery // *Head Neck*. — 1996. — Vol. 18. — P. 24—35.
60. Meoz-Mendez R. T., Fletcher G. H., Guillaumondegui O. M. Analysis of the results of irradiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the pharyngeal walls // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1978. — Vol. 4. — P. 579—584.
61. Million R. R., Cassisi N. J., Mancuso A. A. et al. Management of the neck for squamous cell carcinoma / Million R. R., Cassisi N. J. (eds.). *Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. — Philadelphia: JB Lippincott, 1994. — P. 75—142.
62. Mohit-Tabatabai M. A., Sobel H. J., Rush B. F. et al. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis // *Am. J. Surg.* — 1986. — Vol. 152. — P. 351—353.
63. Mohr C., Bohndorf W., Gremmel H. Preoperative radiochemotherapy and radical operation fort-geschrittener Mundhohlenkarziome. 4 jahresergebnis einer prospectiven therapiestudie des DOSAK // *Dtsch. Z. Mund. Kiefer. Gesichts. Chir.* — 1990. — Vol. 14, N 4. — P. 242—249.
64. Morton R. P., Ferguson C. M., Lambie N. K. et al. Tumor thickness in early tongue cancer // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1994. — Vol. 120. — P. 717—720.
65. Peters L. J., Weber R. S., Morrison W. H. et al. Neck surgery in

patients with primary oropharyngeal cancer treated by radiotherapy // Head Neck. — 1996. — Vol. 18. — P. 552—559.

66. Pitman K. T., Johnson J. T., Myers E. N. Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1997. — Vol. 123. — P. 917—922.

67. Robbins K. T., Medina J. E., Wolfe G. T. et al. Standardizing neck dissection terminology // Arch. Otolaryngol. - 1991. — Vol. 117. — P. 601-605.

68. Rubin P., Williams J. P. Principles of radiation oncology and cancer radiotherapy / Rubin Ph. (ed.). Clinical Oncology. — 8th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. — P. 99—125.

69. Shah J. P., Candela F. C., Poddar A. K. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity // Cancer. — 1990. — Vol. 66. — P. 109—113.

70. Shah J.P. Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract // Am. J. Surg. — 1990. — Vol. 160. — P. 405—409.

71. Sieczka J., Zietek E. The problem of cervical metastases in vocal cord carcinoma // Otolaryngol. Pol. - 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 259—261.

72. Som P. M., Curtin H. D., Mancuso A. A. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1999. — Vol. 125. — P. 388—396.

73. 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. — Vol. 152. — P. 345—350.

74. Taneja C., Allen H., Koness R. J. et al. Changing patterns of failure of head and neck cancer // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2002. — Vol. 128, N 3. — P. 324—327.

75. Taschiro H. Therapy of advanced oral carcinomas // 32nd Congress Jap. Soc. Cancer. Ther, 1995. — P. 11.

76. Taylor J. M., Menden W. M., Lavery R. S. Time-dose factors in positive neck nodes treated with irradiation only // Radiother. Oncol. - 1991. — Vol. 22. — P. 167—173.

77. Taylor J. M., Mendenhall W. M., Parsons J. T. et al. The influence of dose and time on wound complications following post-radiation neck dissection // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. - 1992. - Vol. 23. — P. 41—46.

78. Traynor S. J., Cohen J. I., Andersen P. E. et al. Selective neck dissection and the management of the node-positive neck // Am. J. Surg. — 1996. — Vol. 172. — P. 654—657.

79. Wang S. J., Wang M. B., Yip H. et al. Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases // Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110, N 11. — P. 1794—1797.

80. Wierzbicka M., Szyfter W., Kaczmarek J. et al. Effect of ultrasonography on postoperative changes in treatment of neck lymph nodes and improvement of long term results in patients with laryngeal neoplasms // Otolaryngol. Pol. — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 31—38.

Поступила 08.12.2005

A. A. Aidarbekova, V. L. Lyubaev
**TO THE PROBLEM OF REGIONAL METASTASIS OF CANCERS OF THE
LARYNX, LARYNGOPHARYNX, ORAL MUCOSA AND OROPHARYNX
(LITERATURE REVIEW)**

*Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

The paper reviews the literature on regional metastasis of squamous-cell carcinoma of the head and neck. The presence of regional metastasis is inversely proportional to good prognosis in patients with head and neck cancer. Levels II and III, i.e. the upper and middle jugular lymph nodes are most common metastasis sites. Involvement of all other levels depends upon location of the primary and also influences the prognosis. Other important prognostic factors include the number and mobility of metastatic lesions, extracapsular disease extension, size of affected lymph nodes. Choice of treatment in cases with regional metastases is of much interest. Until recently surgery has been a major treatment modality. Surgery on regional metastases involving functional or radical neck dissection is performed with respect to lymph node levels affected. Radiotherapy is another treatment alternative. However, radiotherapy alone fails to provide good outcomes, therefore it is conducted in combination with chemotherapy or radiomodifiers.

Key words: squamous-cell carcinoma of the head and neck, regional metastasis, combination treatment, multi-modality treatment.