

© Коллектив авторов, 1995
УДК 616.313-006.6-033.2

*Е. Г. Матякин, Г. В. Голдобенко, Ю. И. Воробьев,
М. И. Гарбузов, В. В. Двойрин, А. П. Кондратьева,
А. А. Уваров, А. Х. Гейдаров*

К ПРОБЛЕМЕ ЭЛЕКТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПУТЯХ ЛИМФОТОКА ПРИ РАКЕ ПОДВИЖНОЙ ЧАСТИ ЯЗЫКА (РЕЗУЛЬТАТЫ КООПЕРИРОВАННОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

*НИИ клинической онкологии, Научно-методическое отделение
онкологической статистики, ММСИ им. Н. А. Семашко
Российская академия последилового образования*

В последние годы появился ряд работ, посвященных превентивным методам воздействия на зонах регионарного метастазирования при раке языка и дна полости рта [1, 2, 5—8]. При этом сравнительной оценке подвергаются, с одной стороны, результаты лечения при выполнении превентивных операций или electiveного облучения лимфоузлов шеи, с другой стороны, исходы терапии, при которой вмешательства на регионарных лимфоузлах производятся только при выявлении регионарных метастазов во время динамического наблюдения. Всеми этими авторами не получено достоверного различия в количестве больных, которые живы и наблюдаются длительный срок после выполнения превентивных лечебных воздействий на шее, и больных, не получавших их. Из них лишь К. М. Мардалейшвили (1985) настаивает тем не менее на выполнении превентивных воздействий на лимфатических путях шеи. Свои аргументы он строит лишь на различии в частоте появления регионарных лимфогенных метастазов. Последние, по его данным, после превентивных оперативных вмешательств выявляются у 20% больных, а у пациентов, находившихся под динамическим наблюдением, — в 40% случаев. Остальные полагают, что, если имеется возможность регулярного динамического наблюдения за больными в течение 3 лет, целесообразно лечение только первичной опухоли.

Противоречивость данных, полученных разными авторами, заставила нас провести рандомизированное исследование по лечению больных раком подвижной части языка T2—3N0M0, которое проводилось с 1982 по 1988 г. в ОНЦ РАМН совместно с ММСИ им. Н. А. Семашко.

При проведении исследования мы встретились с объективными трудностями выбора больных и ограничили исследование 116 больными. При этом с целью повышения его надежности возникла необходимость сокращения групп наблюдения за счет объединения больных с распространенностью процесса, соответствующей T2 и T3. Правомочность этого шага мотивировалась результатами исследования одного из авторов работы [4], в которой показано, что при раке подвижной части языка с распространенностью T2 и T3 регионарные метастазы реализовывались в 35,4 и 34,3% случаев соответственно.

У всех пациентов первичная опухоль подвергалась комбинированному лечению, включавшему предоперационное γ -облучение первичного очага и последующее его оперативное удаление. В зависимости от метода воздействия на регионарные лимфоузлы больные рандомизированы были разделены на 3 группы [3]. 1-ю группу составили 39 больных, которым было выполнено оперативное удаление лимфоузлов шеи, 2-ю — 41 больной, которому проводилось облучение регионарных лимфа-

*E. G. Matyakin, G. V. Goldobenko, Yu. I. Vorobiev,
M. I. Garbusov, V. V. Dvoirin, A. P. Kondratyeva,
A. A. Uvarov, A. H. Geidarov*

TO THE PROBLEM OF ELECTIVE TREATMENT OF LYMPH CHANNELS IN CANCER OF THE TONGUE MOVABLE PART (RESULTS OF A COOPERATIVE RANDOMIZED STUDY)

*Research Institute of Clinical Oncology, Unit for Oncological
Statistics, N. A. Semashko Stomatological Institute, Russian Academy
of Post-Graduate Training*

There are several reports on preventive treatment of regional metastasis zones in cancer of the tongue and mouth bed published recently [1, 2, 5-8]. These reports consider results of treatment involving preventive surgery or elective cervical lymph node irradiation in comparison with modalities including treatment of regional lymph node metastases after their detection during follow-up. All the authors state the absence of statistically significant differences in the number of patients who are alive and under long-term surveillance following preventive treatment of cervical regions as compared to those who did not receive such treatment. Among the authors K. M. Mardaleishvili (1985) alone is still in favor of preventive treatment of cervical lymph channels. His standpoint is supported by frequency of regional lymph node metastasis occurrence. According to his data the rate is 20% for patients undergoing preventive treatment and 40% in those not receiving such treatment. The rest of the authors believe that if there is a possibility of 3-year follow-up, then treatment for the primary alone is more reasonable.

The data being equivocal we carried out a randomized study in patients with cancer of the tongue movable segment, T2-3N0M0, managed during 1982-1988 at the CRC RAMS with participation of specialists from the N. A. Semashko Stomatological Institute.

Due to certain difficulty of selecting patients we restricted our study to 116 cases. In order to increase reliability of results we considered reasonable to unite the T2 and T3 cases into one group because it had been shown in [4] that regional metastasis occurrence in T2 and T3 cancer of the tongue movable part was 35.4% and 34.3%, respectively.

All the patients received combined treatment for the primary consisting of preoperative γ -irradiation to be followed with surgery. The patients were randomized into three groups depending upon treatment for regional lymph nodes [3]. 39 patients of group 1 underwent surgical removal of cervical lymph nodes, group 2 (41) received irradiation of regional lymph collectors, and group 3 was left for follow-up and received treatment of lymph channels after clinical detection of metastases in this region (table 1).

As is seen in table 1 there were 59 (50.9%) T2 and 57 (49.1%) T3 cases among the 116 patients entered into the study. Besides, both stages were about equally frequent in the three groups (T2: 51 $\pm$ 8%, 44 $\pm$ 7.7% and 58 $\pm$ 8.2%; T3: 49 $\pm$ 8%, 56 $\pm$ 7.7% and 42 $\pm$ 8.2%, respectively).

Preoperative radiotherapy was performed using Rookies and Agate γ -chambers, the dose being delivered to two opposing fields (2:1) or two fields on the lesion site at an angle of 90-120°. Field size depended on lesion volume and was mainly within 7x10 cm. The radiotherapy

тических коллекторов, 3-ю — 36 пациентов, оставленных для динамического наблюдения, у них вмешательство на путях лимфооттока проводилось после клинического выявления метастазов в этой зоне (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что 59 (50,9%) из 116 больных, включенных в исследование, имели опухоль T2, а 57 (49,1%) — T3. Кроме того, обе стадии распространения первичной опухоли почти одинаково часто встречались во всех 3 группах (T2 — 51 ± 8 , $44 \pm 7,7$ и $58 \pm 8,2\%$, T3 — 49 ± 8 , $56 \pm 7,7$ и $42 \pm 8,2\%$ соответственно).

Предоперационную лучевую терапию проводили на гамма-установках типа «Рокс» и «Агат» с использованием двух встречных противолежащих полей (2:1) или двух полей, расположенных на стороне локализации опухоли, под углом 90—120°. Их размеры зависели от величины новообразования, чаще они были в пределах 7 x 10 см. РОД составила 2 Гр, облучение проводилось 5 раз в неделю до СОД 40—45 Гр. При этом в такой же дозе облучались подчелюстные и частично верхние глубокие яремные лимфоузлы на стороне расположения первичной опухоли. Оперативное вмешательство на первичном очаге в основном выполнялось через 2—3 нед после окончания облучения. Его объем зависел от размеров первичной опухоли и варьировал от стандартной половинной электрорезекции языка до расширенно-комбинированных операций с одномоментным замещением дефекта кожно-мышечными лоскутами. В 1-й группе больных практически во всех случаях радикальная операция на шее выполнялась одномоментно с удалением первичного очага.

Больным 2-й группы электрооблучение лимфоузлов шеи проводилось одновременно с лучевым воздействием на первичную опухоль. При этом использовались два встречных поля (переднее и заднее) с защитой гортани, спинного мозга, нижней челюсти с помощью специальных свинцовых блоков. Облучение РОД 2 Гр проводилось 5 раз в неделю, СОД была в пределах 45—50 Гр.

Все 116 больных прослежены более 5 лет. Частота выявления регионарных метастазов после лечения представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что частота появления метастазов в регионарных лимфоузлах достоверно выше у больных 3-й группы (в 1-й и 2-й группах $32 \pm 5\%$ и в 3-й — $53 \pm 8,3\%$ соответственно; $p < 0,05$). Такая же закономерность наблюдается у больных без местных рецидивных опухолей, но которые могли бы явиться источником метастазирования (29 ± 5 и $47 \pm 8,3\%$ соответственно). После исключения из всех анализируемых групп больных, у которых лимфогенные шейные метастазы проявились на разных этапах лечения, выявлено, что в 1-й группе метастазы появились у 8 ($24 \pm 7,4\%$) пациентов из 33, во 2-й — у 8 ($21 \pm 6,6\%$) из 38 и в 3-й — у 17 ($50 \pm 8,6\%$) из 34 больных. Сравнение данных об эффективности различных методов электрооблучения на регионарные лимфоузлы показало, что число больных с метастазами после лучевой терапии и оперативных вмешательств практически одинаково ($21 \pm 6,6$ и $24 \pm 7,4\%$ соответственно; $p > 0,05$).

Характерной особенностью появления метастазов является то, что у 95% больных они реализуются в сроки до 2 лет окончания лечения, причем у 86% до 1 года, у 61% до 6 мес после окончания лечения. При этом если в 1-й группе у 89% больных они диагностировались через 1 год после операции, то во 2-й и 3-й — практически у 90% больных в течение 1-го года наблюдения.

Таблица 1

Table 1

Распределение больных в зависимости от распространения первичной опухоли
Case distribution with respect to primary disease advance

Группа больных	Степень распространения опухоли		Всего
	T2	T3	
1	20	19	39
2	18	23	41
3	21	15	36
Итого.../Total	59	57	116
Patient group	T2	T3	Overall
	Disease stage		

was given at a single tumor dose 2 Gy 5 times a week upto a total tumor dose 40-45 Gy. The same dose was delivered to submandibular and partially to upper jugular deep lymph nodes on the side of the primary. Surgery for the primary was mainly performed at 2-3 weeks following radiotherapy. Surgery extension was determined with due account of size of the primary and ranged from standard semi-resection of the tongue to extensive combined procedures involving synchronous plasty of the defect with musculocutaneous flaps. In group 1 the radical surgery for cervical lesions was combined with the removal of the primary.

Patients of group 2 received elective irradiation to cervical lymph nodes and to the primary. Doses were delivered to two opposed (anterior and posterior) fields with lead blocks added to keep the larynx, spinal cord, lower jaw below tolerance dose. Irradiation was delivered at a single tumor dose of 2 Gy 5 times weekly upto a total dose 45-50 Gy.

All the 116 patients were followed-up for 5 years. The rate of regional metastasis occurrence is presented in table 2.

As is seen in table 2 regional lymph node metastases occurred significantly more frequently in group 3 (the rates in groups 1 and 2 being $32 \pm 5\%$ versus $53 \pm 8,3\%$ in group 3, $p < 0,05$). The same tendency was observed in cases free from local disease recurrence which might have been a source of metastasizing ($29 \pm 5\%$ and $47 \pm 8,3\%$, respectively). We excluded from the study the patients who developed cervical lymph node metastases during treatment. The metastases occurred in 8/33 ($24 \pm 7,4\%$) cases in group 1, 8/38 ($21 \pm 6,6\%$) cases in group 2, and 17/34 ($50 \pm 8,6\%$) cases in group 3. Comparison of outcomes of various modalities of elective treatment of regional lymph node showed that the rates of metastasis occurrence following radiotherapy and surgery were similar ($21 \pm 6,6\%$ and $24 \pm 7,4\%$, respectively; $p < 0,05$).

Of note that in 95% of the patients the metastases occurred within 2 years, in 85% within 1 year and in 61% within 6 months following treatment. In group 1 89% of the patients developed metastases at 1 year following surgery, while in groups 2 and 3 the metastases were detected within the first follow-up year in 90% of the patients.

Of 36 death cases 28 (78%) patients died within 2 and 34 (94%) within 3 follow-up years. Thus, if a patient survives 3 years following treatment a favorable disease outcome may be expected.

The 5-year survival of the patients with cancer of the tongue movable part following combined treatment was 60%. Analysis of life span according to Wilcoxon (see the figure) with respect to regional treatment modality showed

Таблица 2

Table 2

Частота появления регионарных лимфогенных метастазов в зависимости от вида проведенного воздействия на путях лимфооттока
Regional lymph node metastasis occurrence with respect to treatment of lymph channels

Группа больных	Общее число больных	Число больных с метастазами					
		без рецидива опухоли		с рецидивом первичной опухоли		всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	39	13	33±7,7	1	3±2,7	14	36±7,7
2	41	10	24±6,7	1	3±2,6	11	27±6,9
3	36	17	47±8,3	2	6±3,9	19	53±8,3
Итого... Total	116	40	34±4,4	4	4±1,8	44	38±4,5

Patient group	No. of cases	free from disease recurrence		with primary disease recurrence		overall	
		No.	%	No.	%	No.	%
		Cases with metastases					

Из 36 умерших больных 28 (78%) погибли в течение 2 лет наблюдения и 34 (94%) — в течение 3 лет. Таким образом, можно отметить, что если больной пережил 3 года после лечения, то можно ожидать у него хорошего исхода заболевания.

Пять лет после комбинированного лечения прожили 60% больных раком подвижной части языка. При анализе продолжительности жизни по Wilcoxon (см. рис.) в зависимости от метода воздействия на регионарные лимфатические пути можно отметить, что 5 лет жили 63±7,3% больных 1-й группы, 58±7,3% — 2-й и 48±8,2% — 3-й и она практически одинакова в 1-й и 2-й группах ($p>0,01$). Следовательно, при одинаковой методике лечения первичного опухолевого очага превентивные операции и облучение регионарных лимфоузлов дают аналогичный эффект. Отмечается также тенденция к статистической достоверности повышения числа больных, переживших 5-летний срок наблюдения, в группе, подвергшейся превентивному лечению регионарных зон шеи (1-я и 2-я группы), по сравнению с больными, у которых лечебные воздействия использовались только при их клиническом проявлении (3-я группа) — 57±5 и 40±8% соответственно.

Эти результаты не совпадают с полученными ранее данными одного из авторов работы [4], в которых не выявлено достоверного различия 5-летней выживаемости у анализированных 3 групп пациентов.

Кроме того, необходимо отметить, что регионарные шейные метастазы были причиной смерти у 45% больных 1-й группы, у 33% — 2-й и у 54% — 3-й, а их сочетание с местным рецидивом — у 9, 33 и 38% соответственно. Таким образом, лимфогенные шейные метастазы явились самостоятельной причиной или одной из причин смерти больных раком языка у 60±10% 1-й и 2-й групп и у 92±8% 3-й группы ($p<0,05$).

Последнее также является достоверным фактором, подтверждающим необходимость elective воздействия на регионарные лимфогенные пути метастазирования рака языка.

Так как одной из причин неудач лечения больных раком языка являются местные рецидивы, нам предста-

that the 5-year survival was 63±7.3% in group 1, 58±7.3% in group 2 and 48±8.2% in group 3, i.e. it was practically the same in groups 1 and 2 ($p>0.01$). Thus, treatment for the primary being the same, preventive removal and irradiation of regional lymph nodes are about equally efficient. There is a tendency to statistically significant increase in the number of 5-year survivors in the group receiving preventive treatment of cervical region (groups 1 and 2) as compared to those having the treatment after metastasis clinical detection (group 3): 57±5% and 40±8%, respectively.

These findings coincide with data of [4] in which the differences in 5-year survival between 3 groups compared were not statistically significant.

Besides, mortality from regional cervical metastases was 45% in group 1, 33% in group 2, and 54% in group 3, and that from combination of regional metastases and local disease recurrence was 9%, 33% and 38%, respectively. Thus, cervical lymph node metastases were the cause or a cause of death in 60±10% of group 1 and 2, and in 92±8% of group 3 patients with cancer of the tongue movable part ($p<0.05$).

The last circumstance is evidence in support of elective treatment of regional lymph channels in patients with cancer of the tongue.

As failure in treatment of patients with cancer of the tongue is often due to local disease recurrence we thought it interesting to study effect of preoperative radiotherapy in relation to prevention of local recurrence. 20 (17%) of the 116 patients receiving irradiation at a total tumor dose 40-45 Gy had complete regression of the lesion confirmed morphologically. In this group 3 (15±7%) patients developed local disease recurrence, while among the patients having a residual lesion and undergoing surgery local disease recurrence was detected in 30 (31±4%) cases ($p<0.05$). This fact suggests that maximum tumor destruction before surgery is a significant factor leading to a two-fold reduction in the local disease recurrence.

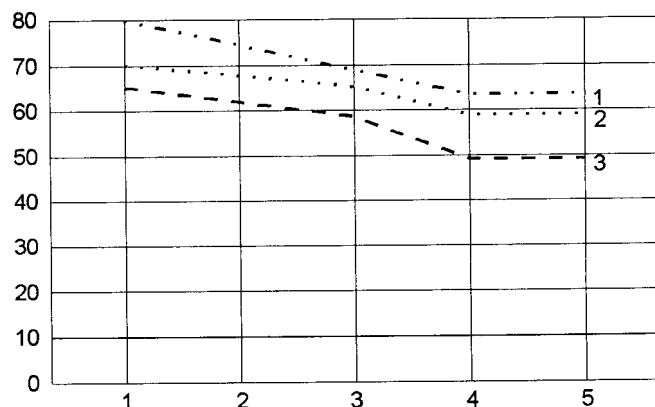


Рис. 1. Выживаемость больных раком подвижной части языка при различных методах воздействия на зоны регионарного метастазирования.

1 — превентивная операция (39 больных); 2 — elective облучение (41 больной); 3 — динамическое наблюдение (36 больных). По оси абсцисс — время наблюдения больных, годы; по оси ординат — выживаемость больных, %.

Fig. 1. Survival of patients with cancer of the tongue movable part respective of treatment of regional metastasis zones.

1, preventive surgery (39 cases); 2, elective irradiation (41 patients); 3, follow-up (36 patients).

Numbers on the x axis show years of follow-up, numbers on the y axis show percentage of survival.

вилось интересным проследить эффективность предоперационной лучевой терапии по предупреждению их развития. Так, из всех 116 больных после облучения в СОД 40—45 Гр у 20 (17%) была зарегистрирована полная регрессия опухоли, подтвержденная морфологическим исследованием удаленных тканей. В этой группе пациентов в последующем у 3 (15±7%) развился местный рецидив первичной опухоли, а у больных, оперированных с остаточным новообразованием, аналогичный процесс встретился у 30 (31±4%; $p < 0,05$). Таким образом, полагаем, что максимальное разрушение опухоли перед операцией является значительным положительным фактором, ведущим к 2-кратному уменьшению местных рецидивов.

В заключение необходимо отметить, что в результате рандомизированного кооперированного исследования получены данные, убедительно показывающие необходимость выполнения elective лечения клинически не выявляемых лимфогенных регионарных метастазов шеи при раке подвижной части языка. При этом целесообразно при облучении первичного очага проводить elective облучение шеи в дозе 45—50 Гр. При невозможности выполнения последнего необходимо выполнение превентивных операций одновременно с хирургическим лечением первичного очага.

Поступила 18.01.93 / Submitted 18.01.93

© Коллектив авторов, 1995
УДК 616.327.2-006.6-085.849

Б. М. Алиев, А. М. Гарин, Т. П. Чуприк-Малиновская

РАК НОСОГЛОТКИ: ОПЫТ ЛУЧЕВОГО И ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

НИИ клинической онкологии

Среди злокачественных новообразований головы и шеи рак носоглотки занимает особое место. Заболеваемость имеет определенную географическую зависимость [7, 18]. В этиологии его существенную роль играет вирус Эпштейна—Барра [14, 15], 80—90% больных поступают на лечение с распространенными опухолями [25, 30, 34]. У 75—80% пациентов встречаются недифференцированные формы опухолей [1, 10, 26, 31], обладающих высокой чувствительностью к лучевой и лекарственной терапии [11, 14, 17, 24, 26, 29, 31].

Ведущим методом лечения рака носоглотки и на сегодняшний день остается лучевая терапия [5, 8, 19, 20, 23, 25]. На эффективность лечения значительное влияние оказывает ряд прогностических факторов, таких как степень дифференцировки опухоли, распространенность процесса, состояние регионарных лимфоузлов и т.д. [4, 23, 25, 27]. Место химиотерапии в комплексе лечения рака носоглотки находится пока на стадии клинического поиска [2, 11, 14, 16, 17, 24, 26, 30].

Мы располагаем опытом лечения 203 больных с прослеженностью более 5 лет.

Материалы и методы. В 1979—1986 гг. в отделение клинической лучевой терапии ОНЦ РАМН поступили 211 больных раком носоглотки с III (22,7%) и IV (77,3%) стадиями заболевания. У 8 из них выявлены отдаленные метастазы уже к началу специфического лечения, и они исключены из исследования. Из 203 оставшихся больных у 180 (88,6%) были регионарные метастазы, причем N1 — у 25%, N2 — у 41%, N3 — у 34% больных соответственно. Мужчин было 135, женщин — 68, воз-

So, the randomized cooperative study have given convincing evidence in support of elective treatment for critical cervical lymph channels in patients with cancer of the tongue movable part. Elective irradiation of the primary at 45-50 Gy is recommended. If such treatment is not possible preventive treatment should be given synchronously with surgery for the primary lesion.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мардакешвили К. М. Клинико-морфологические основы прогнозирования и моделирования индивидуального лечения рака слизистой оболочки полости рта: Дис.... д-ра мед. наук. — М., 1985.
2. Матякин Е. Г. // *Вопр. онкол.* — 1986. — Е. 32, № 6. — С. 61—66.
3. Матякин Е. Г., Фалилеев Г. В., Воробьев Ю. И. и др. // *Стоматология.* — 1987. — № 4. — С. 37—40.
4. Матякин Е. Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: Дис.... д-ра мед. наук. — М., 1988.
5. Ferrara J., Beaver B. L., Young D. et al. // *J surg. Oncol.* — 1982. — Vol. 27, N 4. — P. 245—248.
6. Fletcher I. M. // *Cancer (Philad.)*. — 1972. — Vol. 29, N 6. — P. 1450—1454.
7. Silver C. E., Moisa J. J. // *Seminare Surg. Oncol.* — 1991. — N 7. — P. 14—19.
8. Vanderbrouck C., Sancho-Jarnier H., Chassagne D. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1980. — Vol. 46, N 2. — P. 386—390.

В. М. Алиев, А. М. Гарин, Т. П. Чуприк-Малиновская

NASOPHARYNGEAL CANCER: THE EXPERIENCE OF RADIOTHERAPY AND HEMORADIOTHERAPY

Research Institute of Clinical Oncology

Nasopharyngeal cancer occupies a special place in the pattern of head and neck malignancies. The disease shows certain geographical preference [7,18]. The Epstein-Barr virus plays a significant part in its etiology [14,15], 80-90% of the patients start treatment already having advanced disease [25,30,34]. 75-80% of the patients present undifferentiated carcinoma [1,10,26,31], characterized by high response to radio- and chemotherapy [11,14,17,24,26,29,31].

Radiotherapy is presently the primary mode of treatment for nasopharyngeal cancer [5,8,19,20,23,25]. Treatment efficacy depends upon several prognostic factors such as tumor differentiation, disease advance, regional lymph node involvement, etc. [4,23,25,27]. Chemotherapy as a component of complex treatment for nasopharyngeal cancer is used exploratively so far [2,11,14,16,17,24,26,30].

We have an experience of treatment and 5-year follow-up of 203 patients.

Material and Methods. During 1979-1986 211 patients with stage III (22.7%) and stage IV (77.3%) nasopharyngeal cancer were managed at the Unit of Clinical Radiotherapy of the CRC RAMS. 8 patients had distant metastases at the beginning of specific treatment and were excluded from the study. Of the remaining 203 patients 180 (88.6%) had regional metastases assessed as N1 in 25%, N2 in 41% and N3 in 34% of the cases. There were 135 males and 68 females of age ranging from 15 to 70 years and older; 66.5% of the patients were at the age of 31 to 60 years.

Morphological verification of the diagnosis was performed in all the cases. In cases difficult for differential diagnosis between carcinoma