

ПЪРВИЧНО МНОЖЕСТВЕНИ ТУМОРИ В ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНАТА ОБЛАСТ – ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА**Е. Деливерска и Л. Стефанов***Катедра по орална и лицево-челюстна хирургия,
Факултет по дентална медицина, МУ – София*

Резюме. Успешният локорегионален контрол в лечението на рака на устната кухина се постига с оценка на възможната поява на далечни метастази, както и поява на вторично множествени тумори. Главата и шията са най-честите места, където се развиват първично множествени тумори (ПМТ) – при 10-20% от пациентите. Правилното окачествяване на честотата на ПМТ и рисковите фактори водят до методологични трудности. При тези пациенти се вземат под внимание рисковите фактори, генетичната предиспозиция и индивидуални особености, както и предразположението. Интерес представляват анализът на рисковите фактори за ПМТ и динамичното проследяване на пациентите след дефинитивното лечение, а не само първоначалната диагноза и стадирането на тумора. Прогнозата на тези пациенти според повечето автори е трудна, а преживяемостта – не особено добра.

Ключови думи: първично множествени тумори, рискови фактори, сквамноклетъчен карцином, карцином в устната кухина

E. Deliverska and L. Stefanov. MULTIPLE HEAD AND NECK MALIGNANCIES – REVIEW OF THE LITERATURE

Summary. Successful locoregional control of the oral cancer has been achieved at the expense of an increase in the occurrence of distant metastases and the emergence of second primary tumours. Head and neck are the commonest sites for second primaries which occur in 10 to 20% of patients. Proper quantification of the incidence of these second cancers and characterization of their risk factors have been plagued with methodological difficulties. Risk factors and genetic or other inter-individual variations in susceptibility to multiple head and neck malignancies should be taken into consideration. Recently interest has been focused on the risk factors, the role

of screening, and not only the initial diagnosis and assessment of the index tumour but also the follow-up after definitive treatment. However, the prognosis for these patients is poor.

Key words: *multiple primary tumours, risk factors, squamous cell carcinoma, oral cancer*

Въпреки последните постижения при диагностицирането и лечението на малигнените тумори, а също и увеличената преживяемост, честотата на първично множествените тумори (ПМТ) нараства. Много изследвания показват, че при болни с рак в областта на главата и шията често се развиват ПМТ 10-20%. Този феномен е известен като полева канцеризация (“field cancerization”). Това е концепция, базираща се на хипотезата, че продължителното излагане на рискови фактори като тютюневи продукти и алкохол води до независима трансформация на множество епителни клетки, при което се развиват премалигнени лезии в различни анатомични области. Малко се знае за началните процеси, които водят до възникване на втори първичен тумор (ВПТ). Има две основни хипотези, които отчитат процеса на фонови промени. Първата отчита развитието на малигнени клетки като рядко явление, което генерира моноклонално разпространение на популацията извън мукозата и дава началото на множествените лезии, а според втората теория експозицията на карциногени води до независима трансформация на множество епителни клетки на различни места, както и до развитието на далечни лезии от няколко променени колонии [4].

Много автори описват мултифокалната поява на сквамозноклетъчния карцином (СКК) в устната кухина (УК). Първите документирани съобщения за ПМТ са на Т. Билрот (*Theodor Bilroth* – австрийски хирург, 1829-1894 г.) отпреди повече от един век [1]. През 1933 г. Lund и сътр. [5] за първи път съобщават за втори първичен карцином при 6% от пациентите със СКК в устната кухина. Slaughter [11] и Slaughter и сътр. [12] публикуват своите първи хистопатологични открития през 1946 и въвеждат концепцията за полева канцеризация през 1953, като съобщават за наличие на отделни сателитни острови на инвазивен рак в прилежащата мукоза на всички орални тумори в диаметър 1 cm или по-малко, както и че линейното разпространение на заболяването на

повърхността е с 10 пъти по-често, отколкото разпространението в дълбочина [4].

Скоро стана ясно, че този проблем включва не само УК, но и фарингеалната и ларингеалната мукоза, както и трахеобронхиалното дърво и езофагеалната мукоза. Търсейки доказателства за най-ранните промени в епитела, които могат да предшества развитието на полева канцеризация, Strong и сътр. [13] изучават видимо здрава мукоза при пациенти с рак на горните отдели на дихателната и храносмилателната система. На изготвените срезове се вижда развитие на множество морфологични признаци, които нормално присъстват при сквамозноклетъчния карцином. Тези признаци са по-малко изразени при непушачи, по-добре изразени при пушачи, както и при тези, които вече са били успешно лекувани от карцином, и най-изразени – при пациенти с мултифокален карцином [13].

Първично множествените тумори се регистрират по критериите, определени от Warren и Gates [14] и Moertel [8].

1. Всички тумори да са хистологично верифицирани като малигнени.

2. Отделните туморни образувания трябва да са отделени от нормална тъкан – най-малко 2 cm.

3. Възможността туморите да са метастатични трябва да бъде хистологично изключена.

4. Вторичните белодробни лезии трябва да бъдат солитарни и хистологично разграничени от първичния тумор [4].

Първично множествените тумори също трябва да се класифицират според хронологичната им поява:

1. Синхронни – появяващи се едновременно или до 6 месеца между появата на туморите.

2. Метахронни – появяващи се най-малко 6 месеца след първично диагностициран тумор [4].

Според проучването на F. Cianfriglia [4] честотата на ВПТ е средно 14%-39% в устната кухина, 18% – за орофаринкса, 10% – за белия дроб, и 7% – за устните и за ларинкса. Сквамозноклетъчни са 96% от изследваните хистологично ВПТ. Синхронно се развиват 40% от ПМТ; 60% – метахронно. Разпределението по пол е 4,5:1 мъже:жени. Средната възраст е 60 години при мъ-

жете и 64 години при жените. Средното време на поява на вторичен тумор е 22 месеца. Според изследването 9 са били едновременни, 4 синхронни и 20 метакхронни [4]. Според друго проучване средното време на поява на вторичен тумор е 34 месеца, а около 25% от ПМТ са синхронни и 75% – метакхронни [3]. Близо 70% от ПМТ се появяват в областта на главата и шията (40% в областта на УК) и 12% са с белодробно развитие [4].

Според данни от Катедрата по ОЛЧХ към МУ – София, честотата на ПМТ е 4,02%; мъжете са засегнати в 62,3%, докато при жените този процент е 37,7%; при 83,3% от случаите са засегнати пациенти след 50-годишна възраст; 64% от ПМТ са се развивали метакхронно, 20,4% – синхронно, и в 15% – синхронно-метакхронно; 85,2% са били епителни, 14,2 – мезенхимни, и 0,6% – смесени (одонтогенни) [1].

При проучването на F. Cianfriglia [4] всички пациенти са били с повишен риск за развитие на ПМТ, като честотата варира широко в зависимост от специфични фактори: тютюнопушенето се разглежда като най-значимия рисков фактор, особено при младите пушачи с наличие на Ту на пода на УК. Не е открита зависимост от стадия на тумора. При пациенти с локализирана, както и при пациенти с напреднала туморна формация 5-годишната преживяемост е била по-малка при тези с ВПТ. Разликата е статистически значима при първите 2 преживени години, като при тези пациенти благоприятният изход е най-вероятен. Това изследване потвърждава високата честота на мултифокалния сквамозноклетъчен карцином в УК и акцентира върху важността на превантивните мерки, ранния и внимателен скрининг, откриването на мултифокалните тумори в ранен стадий, което определя и преживяемостта на тези пациенти [4].

Според проучване на R. Crosher и R. McIlroy [9] мъжете с рак на устните имат повишен риск от развитие на втори карцином на устните или кожата, докато жените с рак на устните имат повишен риск от поява на карцином на кожата. И мъжете, и жените с орален карцином имат повишен риск от развитие на вторичен карцином в устната кухина, фаринкса, трахеята, бронхите, белите дробове, като мъжете само показват повишен риск от развитие на вторичен езофагеален карцином [9].

В днешно време появата на ВПТ не е основната причина за екзитус при пациентите с рак в областта на главата и шията, но много автори подчертават нарастващата честота на тези тумори, вследствие на подобреното лечение преживяемостта се е подобрила. Тези пациенти трябва да се наблюдават динамично, като се изследват физикално на всеки 1, 2 и 5 месеца съответно през първата, втората и третата година. Също така е необходимо ежегодно да се прави рентгенова снимка на гръдния кош, както и КТ на главата и шията [4].

Целта на нашето изложение е да допринесе в схемата, модела на ПМТ и да се определят клинично високорисковите пациенти, като се вземат превантивни и диагностични мерки. Ехографско изследване на шията е необходимо да се прави на всеки 4 месеца през първата година и на всеки 6-12 месеца през втората и следващите години.

Вторичните епителни тумори в лицево-челюстната област могат да бъдат склонни към екстензивна инициация и промоция от най-различни карциногени, най-вече тютюнопушене и алкохол, водещи до разпространение на нарушението в епителната матурация и диференциация с полеви ефект. За злоупотреба с цигари се смятат повече от 20 цигари на ден, а за злоупотреба с алкохол – повече от 60 g етилов алкохол на ден [4]. Така факторите, които причиняват развитие на първичния тумор, вероятно причиняват последващи премалигнени и малигнени промени [4].

Рискови фактори

Тютюнопушене и алкохол (The tobacco/alcohol-related field cancerization theory). С някои изключения пристрастените пушачи са с по-висок риск за развитие на първично множествени тумори. Освен това пациентите пушачи под 55 години имат по-висок риск за развитие на ПМТ в сравнение с по-възрастните пациенти. Въпреки че честотата при туморите се увеличава с възрастта, учудващ е големият брой млади пушачи, при които са регистрирани ПМТ. При пушачите честотата на вторите първични тумори намалява с годините [4]. Значително по-голяма част от ВПТ са диагностицирани при пушачи с развиващ се тумор в дол-

ната част на устната кухина – език, под на УК, гингива на ДЧ, ретромолярна локализация [4].

Според някои автори – Rothman и Keller [10], има синергичен (адитивен) ефект при употреба едновременно на алкохол и тютюневи продукти за развитието на карцином в УК, а според други изследвания – Gross и Coombs [2], ракът на УК се развива с 15 години по-рано при жени, употребяващи алкохол и цигари. Wynder и сътр. [15] разглеждат ролята на злоупотребата с алкохол и тютюневи продукти за развитието на ПМТ. Те смятат, че рискът за развитие на втори първичен тумор зависи принципно от количеството и продължителността на употребата на алкохол и тютюневи продукти преди появата на първичния тумор. Според тях тютюнопушенето е основният рисков фактор, а двойното влияние на тютюнопушенето и алкохола има изразен карциногенен ефект [15].

Според повечето автори няма връзка между големината на Ту формация и прогнозата [4].

Трябва да се вземат предвид и други фактори, които да обяснят появата на ПМТ при непушачи, както и при пациентите, които не употребяват алкохол. Към тях се отнасят хранителни навици, вирусни инфекции, намален имунитет или смутени имунологични функции, като тяхното влияние е още в процес на изясняване [4].

Експозицията на рентгеново лъчение също може да е потенциален източник на полева канцеризация в областта на главата и шията. Рентгеновите лъчи и гама-лъчите водят до нарушаване на ДНК молекулите, до хромозомни аберации, мутации и генетична нестабилност. Лъчелечението на карциноми в ЛЧО може да се смята като рисков фактор за поява на вторичен карцином. Според Hashibe и сътр. [7] лъчелечението на първичен карцином може да доведе до поява на вторичен солитарен карцином до 10 години след първичния карцином и на левкоза от 1 до 5 години след това [7].

Загубата на хетерозиготност на хромозома 17 е една от най-честите генетични алтерации, свързани с еволюцията на малигнените орални тумори. p53 (тумор-супресорен ген) се намира в 17p13.1 човешка хромозома и нейната честа мутация е свързана с появата на различни човешки неоплазми – при 30 до 50% от случаите с орален сквамозноклетъчен карцином (ОСКК) [6]. При

наличие на тази мутация нараства възможността за развитие на ПМТ. Натрупването на p53 протеин се изследва имунохистохимично, а генната алтерация посредством полимеразноверижна реакция или директен ДНК анализ [6].

Li-Fraumeni syndrome е рядко фамилно заболяване, при което се развиват ПМТ, включително и рак в устната кухина, и е свързано с p53 мутация [6].

Синдромът на Киндлер е автозомно-рецесивна гонодерматоза, като молекулярната патология включва мутация, водеща до отсъствие на функция на наскоро открит актинов протеин. Този протеин, познат като фермитин фамили хомолог 1 или Киндлер 1 протеин, медира закотвянето между актиновия цитоскелет и междуклетъчното вещество. Синдромът се характеризира с формиране на були, най-често травма-индуцирани, карциногенеза, фоточувствителност, пойкилодермия, атрофия на кожата (прогресивна), засягаща предимно крайниците, както и атрофия на лигавиците.

На места, изложени на пряка слънчева светлина, както и в устната кухина може да се развият сквамозноклетъчни карциноми, което се наблюдава най-често след 40-годишна възраст [1].

Мултифокалните тумори имат агресивно поведение. Установено е, че появата на вторичен тумор скъсява преживяемостта на пациентите въпреки радикалното хирургично лечение, комбинирано с лъчетерапия или с химио- и лъчетерапия [3].

Лечение

Лечението на първичния тумор е радикално хирургично – по възможност електроексцизия в клинично здрави граници с хирургичен борд повече от 1 cm в периферия и дълбочина [3]. Радикална (модифицирана) шийна дисекция се провежда в случаите с клинично позитивни шийни лимфни възли, а супраомохиоидна шийна дисекция може да се проведе по преценка и при пациенти с негативни клинично шийни лимфни възли. Резекция на горната или долната челюст се прави в зависимост от локализацията на тумора и неговото разпространение. По време на операцията се изпращат тъкани от границата с формацията (след ексцизията) на хистологично изследване. Ако границите се окажат позитивни, се ексцизират допълнително тъкани и се изпращат отново на

хистологично изследване, за да се изключи наличие на туморни клетки, т.е. да има чисти граници. Полученият дефект се затваря с тъкани по съседство, свободна кожна пластика или с ламбо по съседство [3].

Постоперативното лъчелечение се прилага при пациенти с T4 тумори, позитивни лимфни възли или недостатъчен хирургичен борд – *close margins* (< 4 mm). Лъчелечението започва 4-8 седмици след операцията. Инициалното лъчелечение включва мястото на тумора и 1-2 cm в страни от него, регионалните лимфни възли, като се използват 6 MV лъчи. Дозата обикновено е 1,8-2 Gy фракционирано 5 дни в седмицата. Тоталната доза е 66 Gy при пациенти с множество позитивни лимфни възли или екстракапсуларно разпространение на процеса извън лимфните възли и 60 Gy при останалите пациенти. Комбинирано химио-лъчелечение с цисплатина се прилага при пациенти с множество метастатични лимфни възли или екстракапсуларно разпространение на процеса извън лимфните възли. Дозата цисплатин е 30 mg/m², 2 пъти седмично или на всеки две седмици цисплатина/тегафур/левковорин.

При поява на следващ тумор(и) трябва да се вземе предвид дали да се проведе оперативно лечение в зависимост от възможната радикалност и селекцията на пациенти. По-добра (повече от 5 години) преживяемост е регистрирана при пациенти с радикално хирургично лечение на вторичния тумор в сравнение с пациентите, при които то не е проведено [3].

Принципите при избор на лечебен метод са следните [1]:

- Да се избере най-ефективният метод за лечение;
- Ако има два метода, да се предпочете този, който носи по-малък риск за болния;
- Ако двата тумора са с близка локализация, лечението им се комбинира – хирургично (ексцизия), последвано от лъчетерапия;
- Ако не могат да се лекуват едновременно, се лекува най-напред по-агресивно развиващият се;
- Ако един от двата малигнома е нелечим, и двата се лекуват палиативно [1].

Въпреки локалната и системната терапия на първичния тумор мултифокалната карциногенеза не е преустановена и е необходимо адекватно поведение към този процес. За ПМТ ранното диагностициране и акуратната диагноза са от изключителна важност. Понякога са необходими мултидисциплинарен подход и лечение, както и оценка на риска за поява на следващ тумор [6].

Заклучение

Развитието на първично множествени тумори е сравнително често и важно явление при пациентите със сквамозноклетъчен карцином в областта на главата и шията. Тези тумори представляват не само предизвикателство в разбирането на карциногенезата, но са и значителен клиничен проблем, включващ различната преживяемост на тези пациенти, качеството им на живот и често засягащ точно тези болни, които е най-вероятно да преживеят първичното заболяване. Следователно трябва да се открият и съпоставят едновременно рисковите фактори, съответно хистопатологичните резултати и генетичните маркери, като може да се идентифицират високорисковите пациенти, които могат да се включат в скринингови програми, превантивна химиотерапия и ранно лечение. Пациентите със СКК в областта на устната кухина трябва да се проследяват във времето, особено тези, които са с висок риск за развитие на втори първичен тумор. При тях ранната диагноза е много важна за преживяемостта. Необходимо е да се знаят цялата история на заболяването, физикалните изследвания, еволюцията на новите симптоми и при необходимост – адекватна консултация с други специалисти.

Библиография

1. У г р и н о в , Р. Тумори в лицево-челюстната и шийна област. С., 2009.
2. B r o s s , I. et J. Coombs. Early onset of oral cancer among women who smoke and drink. – *Oncology*, **33**, 1976, 136-139.
3. C h u n - T a L i a o et al. Survival of second and multiple primary tumors in patients with oral cavity squamous cell carcinoma in the betel quid chewing area. – *Oral Oncol.*, **43**, 2007, 811-819.
4. C i a n f r i g l i a , F., D. A. Di Gregorio et A. Manieri. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. – *Oral Oncol.*, **35**, 1999, 157-163.
5. L u n d , C. C. Second primary cancers in cases of cancer of the buccal mucosa. – *N. Engl. J. Med.*, **209**, 1933, 1144-1149.

6. Masakatsu, F. et al. Patient with multiple primary carcinomas including 4 separate oral cancers: study of *p53* mutations and their implications for management. – J. Oral Maxillofac. Surg., **64**, 2006, 1672-1679.
7. Hashibe, M. et al. Radiotherapy for oral cancer as a risk factor for second primary cancers. – Cancer Letters, **220**, 2005, № 2, 185-195.
8. Moertel, G. C., M. B. Dockerty et A. H. Baggenstoss. Multiple primary malignant neoplasms: tumours of multicentric origin. – Cancer, **14**, 1961, 221-229.
9. Crosher, R. et R. McIlroy. The incidence of other primary tumours in patients with oral cancer in Scotland. – Br. J. Oral Maxillofac. Surg., **36**, 1998, 58-62.
10. Rothman, K. et A. Keller. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. – J. Chron. Dis., **25**, 1972, 711-716.
11. Slaughter, D. P. Multicentric origin of intra-oral carcinoma. – Surgery, **20**, 1946, 133-137.
12. Slaughter, D. P., H. W. Southwick et W. Smejkal. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. – Cancer, **6**, 1953, 963-968.
13. Strong, M. S., J. Incze et C. W. Vaughan. Field cancerization in the aerodigestive tract, its aetiology, manifestation and significance. – J. Otolaryngol., **13**, 1984, 1-10.
14. Warren S, Gates O. Multiple malignant tumours: a statistical study. – Am. J. Cancer, **16**, 1932, 1358-1369.
15. Wynder, E. L., M. H. Mushinski et J. C. Spivak. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. – Cancer, **40**, 1977, 1872-1878.

 Адрес за кореспонденция:

Д-р Е. Деливерска
 Катедра „Орална и лицево-челюстна хирургия“
 Факултет по дентална медицина
 Медицински университет
 ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
 1431 София

Постъпила – 11 май 2010 г.