

Lek. dent. Radosław Milcarz  
specjalista chirurgii szczękowo-twarzowej

ANALIZA WYNIKÓW LECZENIA RAKA  
TWARZOWEJ CZĘŚCI CZASZKI

Prof. dr hab. Marcin Kozakiewicz

promotor

Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej

III Katedra Chirurgii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

2021

## 2. STRESZCZENIE

Nowotwory jamy ustnej, a w szczególności rak płaskonabłonkowy stanowi poważny problem i wyzwanie dla współczesnej chirurgii szczękowo-twarzowej. Pacjenci ze względu na często skąpe i niespecyficzne objawy leczenia są długo zachowawczo lub nieprawidłowo chirurgicznie poprzez nacinanie, usuwanie zębów rozchwianych z guza nowotworowego co tylko przyspiesza rozwój choroby. Brak szeroko zakrojonej profilaktyki, a równie często strach przed zabiegiem i hospitalizacją sprawia, że pacjenci trafiają do leczenia z bardzo zaawansowanym procesem rozrostowym, często w stadium T4 i z przerzutami do węzłów chłonnych co znacznie utrudnia leczenie i skraca czas przeżycia.

W przeprowadzonej analizie aż 33,3% operowanych pacjentów miało guz o zaawansowaniu T4, a aż 50% miało stwierdzone przerzuty do węzłów chłonnych w chwili zgłoszenia się do leczenia.

Celem pracy były:

1. Analiza danych klinicznych i patologicznych pacjentów operowanych z powodu raka twarzowej części czaszki;
2. Zależność między zaawansowaniem choroby nowotworowej ocenianej na podstawie pTNM a wynikami leczenia długookresowego;
3. Analiza marginesów operacyjnych oraz radykalności resekcji (R0, R1, R2) oraz ich znaczenie dla przeżycia pacjenta;
4. Analiza przeprowadzonej operacji węzłowej oraz jej wpływ na wynik leczenia;
5. Wpływ leczenia uzupełniającego i odległości czasowej rozpoczęcia leczenia radio-, chio- lub chemioradioterapią od terminu leczenia ablacyjnego;

Nowotwory złośliwe głowy i szyi stanowią ok. 5% wszystkich nowotworów złośliwych i częstość ich występowania wzrasta. Związane jest to nie tylko z negatywnym wpływem produktów spalania wyrobów tytoniowych (w prezentowanym materiale 64% pacjentów paliło tytoń) czy nadużywania alkoholu, ale także rozprzestrzenianiem się infekcji HPV w obrębie jamy ustnej i gardła. Koreluje to ze zmianą zachowań seksualnych i dotyczy w dużej mierze osób młodych, u których zachorowania na ten typ nowotworu w przeszłości były rzadkością.

Wzrasta również liczba raków jamy ustnej u kobiet, co związane jest z przejmowaniem tzw. stylu życia, który kiedyś dotyczył głównie mężczyzn (nikotynizm, alkohol, zakażenie HPV).

Wśród nowotworów złośliwych występujących w obrębie jamy ustnej dominuje rak płaskonabłonkowy, który stanowił ok. 93% wszystkich operowanych pacjentów. Główną grupę pacjentów stanowią mężczyźni po 50 roku życia, co potwierdza się również w badaniach przeprowadzonych na potrzeby tej pracy (średnia wieku w prezentowanych badaniach to 61 lat).

Badaniem retrospektywnym objęto grupę 225 pacjentów leczonych na oddziałach chirurgii szczękowo-twarzowej w Łodzi w latach 2009 -2016. Najczęstszą lokalizacją dla omawianych nowotworów stanowi język, dno jamy ustnej i dziąsło dolne (62% przypadków) co potwierdzone jest również w piśmiennictwie i jest zbieżne z występowaniem tego typu nowotworów w innych populacjach europejskich czy północnoamerykańskim.

Stopień zróżnicowania nowotworu określany jako grading wskazuje, że najczęstszym typem jest typ G1 i G2 (prawie 90% operowanych pacjentów) a więc raki wysoko i średnio-zróżnicowane. Te typy histologiczne wykazują również średnią wrażliwość na radio- i chemioterapię, co podkreśla ważną rolę chirurgii w leczeniu w/w guzów, a częste naciekanie kości w obrębie twarzowej części czaszki wskazuje na decydującą rolę ablacji guza, a radio- i chemioterapię wskazuje jako ważne, ale jednak leczenie uzupełniające. W związku z tym podstawową metodą leczenia jest leczenie chirurgiczne z dążeniem do resekcji R0, czyli takiej, która w badaniu histopatologicznym wykazuje minimum 5 mm marginesu wolnego od nacieku raka. Ściśle koreluje z nią operacja usunięcia układu chłonnego szyi, która powinna być wykonywana w większości przypadków nowotworów tej okolicy, a zakres jej jest uzależniony od stanu węzłów chłonnych oraz umiejscowienia nowotworu. Istotna rola tego zabiegu została potwierdzona w przeprowadzonych badaniach (62% pięcioletnich przeżyć oddziału z USK im. WAM w stosunku do 46% oddziału z USK im. Barlickiego). Nie wykazano jednak zależności pomiędzy 5-letnim przeżyciem a liczbą poziomów usuwanych węzłów czy obu- lub jednostronnymi zabiegami, co może sugerować właściwe postępowanie z układem chłonnym adekwatne do zaawansowania choroby.

W badanym materiale tylko 50% operowanych chorych nie miała przerzutów do węzłów chłonnych. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono silny związek między radykalnością resekcji R0 i R1 z brakiem przerzutów do węzłów chłonnych.

Analizowano również takie cechy jak naciekanie torebki węzła i naciekanie nerwów przez nowotwór oceniane na podstawie badań histopatologicznych. Wykazano znaczne zmniejszenie 5-letnich przeżyć a występowaniem tych cech. Badania te pokrywają się z dostępnym piśmiennictwem i wskazują je jako cechy bardzo niekorzystne i znacznie pogarszające perspektywę trwałego wyleczenia pacjenta. Wykazano także ścisłą korelację między radykalnością zabiegu (R0, R1) a brakiem naciekania nerwów, co w praktyczny sposób można przełożyć na konieczność powiększenia marginesu onkologicznego na etapie operacji w sytuacji kiedy już w wycinku mamy potwierdzone naciekanie pni nerwowych.

W badaniach nie wykazano zależności między 5-letnim przeżyciem pacjentów a terminem i faktem rozpoczęcia leczenia uzupełniającego w postaci radio- czy chemioterapii. W uzyskanych wynikach brak również korelacji między 5-letnim przeżyciem a liczbą chorób współistniejących.

W związku z ciągle zmieniającym się profilem chorych (pacjenci w młodszym wieku, większy odsetek kobiet) operowanych z powodu raka jamy ustnej, zmieniającymi się czynnikami (infekcje HPV), sposobami leczenia, rekonstrukcji (rekonstrukcje mikronaczyniowe rozszerzające możliwości operacji u wcześniej dyskwalifikowanych pacjentów) i coraz doskonalszą możliwością diagnozowania guzów wydaje się uzasadnione prowadzenie retrospektywnych analiz operowanych chorych, aby jak najlepiej i jak najskuteczniej leczyć raka jamy ustnej i twarzowej części czaszki. Na podstawie przeprowadzonych badań uzyskano poniższe wnioski:

1. Najczęstszym nowotworem złośliwym występującym w obszarze twarzoczaszki jest rak płaskonabłonkowy.
2. Grupa chorych operowanych w latach 2009-2016 jest pod względem płci i wieku porównywalna z trendem ogólnoswiatowym. Trzon pacjentów stanowią mężczyźni po 50 roku życia.
3. Pacjenci trafiający do oddziałów, szczególnie w szpitalu im. WAM byli w znacznym stopniu zaawansowania procesu nowotworowego (T4 ponad 33%ogółu pacjentów). Zwraca to uwagę na konieczność szybkiej kwalifikacji i operowania chorych, a także konieczność szeroko zakrojonej akcji informacyjnej zarówno wśród pacjentów jak również wśród lekarzy kierujących do oddziałów i mających tzw. pierwszy kontakt z chorymi (lekarze dentyści czy lekarze rodzinni).
4. Dominującym stopniem histologicznym jest G1 i G2.

5. Istotnym problemem leczenia raka płaskonabłonkowego jest wysoki odsetek dodatnich bądź małych marginesów chirurgicznych (resekcje R1 i R2).
6. Fakt naciekania nerwów jest bardzo niekorzystnym czynnikiem i powinien być uwzględniany już na etapie planowania zabiegu i przełożyć się na powiększenie marginesu onkologicznego podczas ablacji guza.
7. Naciekanie torebki węzła jest bardzo niekorzystnym czynnikiem znacznie skracaającym czas 5-letniego przeżycia.
8. Trzeba uznać kluczową rolę szerokich marginesów onkologicznych jak i prawidłowo przeprowadzonych operacji węzłowych. Pacjenci oddziału WAM byli operowani w znacznie większym stadium zaawansowania (T4 ponad 33%) i praktycznie w każdym przypadku mający limfadenektomię mają lepszą przeżywalność niż z Barlickiego gdzie operowane były mniejsze guzy, ale często bez operacji węzłowej.
9. Należało by się zastanowić nad reoperacjami pacjentów z powodu małych marginesów i każdorazowo rozważyć to indywidualnie, mając na uwadze, że każdy kolejny zabieg wydłuża czas do leczenia uzupełniającego w postaci radio- czy chemioterapii. Trzeba mieć na uwadze fakt, iż marginesy histopatologiczne są mniejsze od faktycznych i częściowo zwięglone poprzez używanie noża elektrycznego do ablacji.
10. Każdy pacjent z resekcją R2 powinien być reoperowany do uzyskania czystych marginesów. Ideą było by uzyskanie w większości resekcji R0 (pacjenci operowani radykalnie- R0 żyli znacznie dłużej niż pacjenci operowani nieradykalnie w pierwszym zabiegu).
11. Nie potwierdzono faktu roli chemio- i radioterapii oraz terminu podjęcia leczenia uzupełniającego w 5-letnim przeżyciu. Jednak należy dążyć możliwie szybko (w okresie do 6 tyg.) do podjęcia leczenia uzupełniającego przez pacjenta. Problem ten wymaga dalszych badań.
12. Nie uwidoczniono zależności między 5-letnim przeżyciem a liczbą chorób współistniejących co wskazuje, że chorzy z obciążeniami ogólnymi powinni być operowani możliwie szybko, pod warunkiem odpowiedniego przygotowania ich do zabiegu.
13. Należy dążyć w każdym możliwym przypadku do rekonstrukcji ubytków poablacyjnych, co zwiększa komfort i jakość życia pacjentów.

### 3. SUMMARY

Mouth tumors, in particular squamous cell cancer is a serious issue and challenge for contemporary maxillofacial surgery. Due to fact that patients often have scant and non-specific symptoms in many cases the medical treatment may not be correct. Examples can be: long term conservative treatment, incorrect surgery by cutting, tooth extraction from the cancerous tumor which in reality may accelerate progress of the disease. Lack of extensive prophylaxis, as well as fear of surgery and hospitalization causes that patients are often getting to treatment in very advanced tumor expansion, frequently in stage T4, including metastasis to lymph node. This makes the medical treatment much more complex and seriously shortens remaining lifetime.

Based on the performed analysis 33,3% of patients after surgery had tumor in stage T4 and even 50% had metastasis to lymph node.

Purposes of the PhD thesis are:

1. Deep dive analysis in the clinical and pathological patients operated due to cancer of the facial part of the skull:
2. The dependency between the advancement of cancer disease and results of long term medical treatment
3. Analysis of the operational margins as well as radicality of resection (R0, R1, R2) and meaning of those indicators in terms of survival ratio for patient
4. Analysis of performed nodal surgery as well as its influence of the medical treatment result
5. Impact of the complementary treatment and time-range from the radio-, chemo- or chemoradiotherapy and the term of ablative treatment

Malignant tumors of head and neck are around 5% of all the malignant tumors and this frequency is increasing. It is connected not only with the negative influence of smoking tobacco products (in presented evidence 64% of patients were smoking cigarettes) or alcohol abuse but also with spreading the HPV infection within mouth and throat.

This correlates with sexual behaviors and relates in majority to younger population where in the past such cases were not often registered.

The number of cases of mouth tumor in female population is increasing. It is mostly related different lifestyle which used to be connected mainly with male's behavior patterns (smoking, alcohol, HPV)

Among malignant tumors of mouth the most often one is squamous cell cancer which is 93% of all operated cases.

Major group of patients are males, after 50s. The research done for the purpose of this thesis is confirming that statement (average age of presented examination is 61).

Group of 225 patients were covered with retrospective study on maxillofacial surgery department in Lodz between 2009-2016.

The most often location for the discussed tumors is tongue, bottom of the mouth, lower gum (62% of the cases). This is also confirmed in the literature and is in line with occurrence of this kind of cancer in other European populations as well as north-american inhabitants.

Degree of differentiation of tumor defined as gradient shows that the most common type is G1 and G2 (almost 90% of patients after surgery), which means cancers high and medium-varied. Those histological types shows also medium sensitivity on radio- and chemotherapy. This emphasizes important role of surgery in medical treatment of those tumors. Very common infiltration of bones in the area of facial part of cranium shows deciding role of tumor ablation and radio and chemotherapy as important however only complementary treatment. Therefore the basic method of medication is surgery treatment trending to resection R0, which means the one that in the histopathological examination shows minimum 5 mm of margin free from tumor infiltration. This is closely correlating with surgery of removal of the neck lymphatic system. This operation should be performed in most of the cancer cases of this area and the scope is based on the condition of the lymph nodes and location of tumor. Extremely important role of this treatment is based on the research (62% of 5-year survival rate from the WAM department vs 46% from Hospital Barlickiego department). However there is no correlation between 5-year survival rate and the level of removed nodes either both or one-side surgeries. This might suggest the correct treatment with lymphatic system accurate to advance of the disease.

In the examined material only 50% of patients under surgery treatment did not have metastasis to lymph node. In the research strong correlation was observed between resection R0 and R1 and lack of metastasis to lymph node.

Other characteristics were also analyzed, like infiltration of nodal capsule as well as infiltration of nerves through tumor assessed based on histopathological examinations. Strong correlation between 5-year survival rate and occurrence of those characteristics was shown. The research is in line with available literature and shows them as very unfavorable characteristics and strongly worsening the perspective of permanent recovery of patient.

Another solid correlation was demonstrated between radicality of the surgery (R0, R1) and lack of infiltration of nerves. This in practice can be explained on inevitability of enlarging of oncological margin in the operation stage in situation when already in the sector we have confirmation of the infiltration of nervous trunks.

The research did not show correlation between 5-years survival rate and the term and fact of starting of complementary treatment as radio- and chemotherapy. Based on achieved results there is also no correlation between 5-year survival rate and number of co-existing diseases.

In accordance with permanently changing profile of patients (much higher number of younger patients as well as greater percentage of females) under surgery treatment due to mouth tumor, transforming factors (HPV infections), various medical treatment, reconstructions (microvascular reconstructions which widely enlarge opportunities of surgery also for patients who were previously disqualified) as well as more precise possibility of tumor diagnosis it is justified to run retrospective analysis of patients after surgery in order to find the best and most effective medical treatment of mouth cancer and facial part of the skull.

Based on performed research we found following conclusions:

1. Most common malignant tumor in the area of facial part of cranium is squamous cell cancer
2. Group of patients operated between 2009-2016 is very comparable with global trend in terms of age and sex. Majority of patients are male after 50s
3. Patients referred to hospital wards, especially to WAM hospital in most of the cases were in very advanced stage of tumor process (T4 in more than 33% of the patients' population). This leads to situation where immediate qualification and surgery treatment is necessary. Additionally it is crucial to provide wide information campaign both for patients and for doctors who refer to hospital wards and who have, so called, first contact with patients (dentists, family doctors).
4. Major histological grade is G1 and G2



5. Big challenge in medical treatment of squamous cell cancer is high percentage of positive or low surgery margins (resections R1 and R2).
6. The nerves infiltration is very unfavorable factor and should be considered already in the planning stage of the treatment as well as should translate to increase the oncological margin during ablation of tumor.
7. Infiltration of lymph node bag is very unfavorable factor significantly shortening 5 years life-time period
8. It is necessary to admit that wide oncological margins are key factors as well as correctly performed surgery treatments of lymph nodes. Patients from WAM hospital ward were operated in much higher advancement stage (T4 in over 33% of the cases), having in nearly each of the case lymphadenectomy. Those patients were having higher survival ratio than patients from Barlicki Hospital where smaller tumors were operated, however often without node surgery.
9. Patients' reoperations should be reconsidered due to low margins. Each case should be treated individually having in mind that every subsequent procedure extends the time of supplementary treatment in the form of radio or chemotherapy. It should be born in mind that histopathological margins are lower then the actual ones and partially charred with usage of electric knife for ablation.
10. Each patient with resection R2 should be re-operated in order to get clear margins. The ideal situation is to obtain majority of the resection R0 (patients under radical surgery treatment – R0 lived much longer in comparison to patients not radically operated in the 1<sup>st</sup> procedure).
11. The role of chemo and radiotherapy was not confirmed as well as the term of taking the supplementary medical treatment in 5 years life-time. However it should be strained to start supplementary treatment as soon as possible (within 6 weeks period time). This issue should be further examined
12. No correlation was found between 5 years life-time and number of co-existing diseases. This implies that patients with other burdens should be operated as soon as possible, under condition of respective preparation to the medical procedure.
13. The reconstruction of post-ablative cavities should be achieved in every possible case, which strongly increases comfort and quality of life of patients.