

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-47-54
УДК: 616.31-006.6:615.849

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛУЧЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ РТА

В.А. Титова, Г.П. Снигирева, В.Ю. Петровский, Е.Н. Тельшева

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: mailbox@ncrr.rssi.ru

Аннотация

Рост частоты плоскоклеточного рака орофарингеальной области (ОФО) и преобладание местнораспространенных форм опухоли у 60 % с ранним инфильтративным ростом и метастазированием в региональные лимфатические узлы до 40 % снижают результаты лечения. Сочетание в едином курсе лечения операции, лучевой терапии и химиотерапии не исключает риск локорегиональных рецидивов у 30–60 %, а изолированных метастазов у 18 % больных. У больных в возрасте 50 лет с опухолями ФОФ 5-летнее излечение не превышает 40 %. При этом включение в программы лучевого и комбинированного лечения полихимиотерапии (ПХТ) повышает результативность традиционных методов до 69 %. Внедряются новые технологии конформной дистанционной лучевой терапии (КЛТ); высокомоментной (HDR) брахитерапии с радиомодифицирующими агентами и ПХТ, в том числе таргетными препаратами. Однако КЛТ 66–70 Гр обеспечивает локальный контроль при 5–10-летнем наблюдении у 57 %; локорегиональный – у 50 %, с общей выживаемостью – 47 % и 35 % соответственно. Имеются данные о выявлении мутаций в гене EGFR при злокачественных заболеваниях полости рта и глотки. Направленное применение таргетных препаратов – блокаторов EGFR, например цетуксимаба (эрбитукса), в первой линии терапии плоскоклеточного рака головы и шеи увеличивает показатели выживаемости. С другой стороны, повышенная экспрессия гена EGFR может коррелировать с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. Цель исследования – представить новые технологии конформной дистанционной ЛТ с брахитерапией источником ¹⁹²Ir и химиотерапией у 30 больных раком ФОФ с оценкой присутствия ретроспективно исследованной мутации в гене EGFR. Результаты конформной дистанционной лучевой терапии и HDR брахитерапии зависели от локализации опухоли в полости рта, стадии и распространенности процесса, прогностических факторов и схем лечения. КЛТ улучшила результаты мультимодального лечения и качество жизни пациентов: общая выживаемость у больных раком губы составила 100 %; у больных раком языка – 66,7 %, у больных раком слизистой дна рта – 75 %. Мутации гена EGFRv.III не были выявлены ни в одном из исследованных образцов опухоли. Положительный эффект от таргетной терапии эрбитуксом не был зарегистрирован ни у одного из двух пролеченных больных с отсутствием мутаций гена EGFR.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости рта, органосохраняющее комплексное сочетанное лучевое лечение, HDR брахитерапия, ген EGFR, таргетная терапия эрбитуксом.

Несмотря на совершенствование диагностических и терапевтических методов, отмечается рост частоты плоскоклеточного рака орофарингеальной области (ОФО) – язык, дно полости рта, слизистая щеки и красная кайма губ, – который, не являясь социально значимым, остается неблагоприятным с позиции преобладания местнораспространенных форм опухоли III–IV стадии у 60 % из впервые обратившихся больных. Опухоли характеризуются ранним инфильтративным ростом и частым метастазированием в региональные лимфатические узлы – до 40 %; у 20 % больных диагностируют их двухстороннее поражение [1–3]. Метастазы в лим-

фатических узлах существенно влияют на эффект лечения, и, несмотря на сочетание хирургического лечения, лучевой терапии и химиотерапии, у 30–60 % больных сохраняется риск прогрессирования заболевания в виде локорегиональных рецидивов/метастазов, у 18 % – изолированных метастазов [2]. Особую проблему представляют пациенты в возрасте до 50 лет, у которых опухоли ФОФ характеризуются агрессивным течением, а 5-летнее излечение не превышает 35–40 %. Улучшение результатов обеспечивается включением в программы лучевого и комбинированного лечения полихимиотерапии (ПХТ) с общей выживаемостью до 69 % [4–6].

✉ Титова Вера Алексеевна, mailbox@ncrr.rssi.ru

Достижения в области лечения опухолей ОФО обусловлены развитием хирургических методов, особенно малоинвазивных технологий с роботизированными комплексами, что расширяет показания для органосохраняющего лечения; расширением возможностей реконструктивно-пластической хирургии с эндопротезированием и биоинженерной пластикой даже при местнораспространенном раке ОФО; адекватным использованием в различных комбинациях физических методов: лазерной абляции, криогенного воздействия, ультразвуковой деструкции и фотодинамической терапии [7–11]. Значительная роль в повышении эффективности лечения рака ОФО принадлежит новым технологиям конформной лучевой терапии (КЛТ) в сочетании с высокоэнергетической контактной лучевой терапией (ЛТ) в условиях радиомодифицирующих средств [3, 12–18], а также эволюционному развитию системной терапии, в том числе с использованием таргетных препаратов [5, 6, 13, 19–21].

Сочетанное использование дистанционной КЛТ с суммарной очаговой дозой 50 Гр и контактной гамма-терапии – ^{192}Ir , HDR СОД 17 Гр фракциями $\frac{3}{4}$ Гр на первичную опухоль обеспечивает локальный контроль при 5–10-летнем наблюдении у 57 % больных; локорегиональный – у 50 %, с общей выживаемостью – 47 и 35 % соответственно [16, 18]. Частота лучевых осложнений (ЛО) – язвенных мукозитов III степени – достигает 12 %; остеомиелитов – 1–3 % [22]. Совершенствование аппаратного оснащения и медицинских технологий ЛТ рака полости рта (например, интенсивно модулируемая лучевая терапия) гарантирует снижение частоты ЛО III степени до 8 % [13, 14].

Прогностическими факторами являются стадия заболевания с учетом метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и размеры первичной опухоли, особенно у больных, подвергавшихся ЛТ без лимфаденэктомии. Включение ПХТ в программы радикальной лучевой терапии рака ОФО сопровождается усилением токсического воздействия на окружающие нормальные органы и ткани. В этой ситуации оправданным является применение различных радиомодификаторов.

Злокачественные новообразования характеризуются генетическими и эпигенетическими нарушениями, которые определяют фенотип опухоли. Молекулярно-генетический анализ опухолей позволяет расширять список генов, которые могут быть вовлечены в канцерогенез, что, в свою очередь, имеет большое значение для выбора эффективной противоопухолевой терапии на основе поиска «предикторных маркеров» (ПМ). Одним из них является ген EGFR, кодирующий белок, который относится к группе трансмембранных рецепторных тирозинкиназ и в норме отвечает за передачу пролиферативного сигнала внутрь клетки. Связывание факторов роста со специфическими мембранными рецепторами, обладающими тирозинкиназной

активностью, вызывает активацию Ras/Raf/Mek/Mapk и PI3K/Akt/mTOR сигнальных путей, что приводит к активному клеточному росту, пролиферации опухолевых клеток, инвазии, метастазированию и стимуляции опухолевого ангиогенеза. В ряде злокачественных опухолей (до 20 % опухолей, исследованных в рамках проекта COSMIK) часто выявляются активирующие соматические мутации в гене EGFR (точечные замены, делеции, амплификация), которые влияют на экспрессию или активность рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). При многих опухолях наблюдается повышенная экспрессия гена EGFR, которая коррелирует с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. Наличие определенного типа соматических мутаций в гене EGFR связано с высокой чувствительностью опухоли к ингибиторам тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб). Одна из наиболее изученных и часто встречающихся мутаций в этом гене – EGFRvIII, представляющая собой делецию фрагмента кодирующей части гена со второй буквы 30-го по первую букву 297 кодона [с.89_889del1801]. Прогностическая значимость этого мутантного гена пока до конца не изучена, хотя и имеются данные об использовании его в качестве маркера не инвазивного мониторинга опухолевого роста. Кроме того, мутация EGFRvIII может быть использована как важный ПМ – ее наличие ассоциировано с устойчивостью к моноклональным антителам против EGFR и потенциальной чувствительностью к гефитинибу и эрлотинибу. Имеются немногочисленные данные о выявлении мутаций в гене EGFR при злокачественных заболеваниях полости рта и глотки [23–25]. Среди них именно для опухолей ОФО привлекает внимание использование таргетных препаратов с их способностью избирательно связываться непосредственно с клетками опухоли [5, 19, 23]. При этом плоскоклеточный рак ОФО может характеризоваться гиперэкспрессией рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR), а моноклональные антитела способны избирательно блокировать эти рецепторы. Поэтому обоснованным следует считать применение таргетных препаратов – блокаторов EGFR [13, 21]. Это касается моноклональных антител, среди которых эффективным рассматривается цетуксимаб (эритукс) для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи [12]. Эритукс и ХТ в первой линии терапии плоскоклеточного рака головы и шеи увеличивают показатели выживаемости. Медиана выживаемости без прогрессирования увеличивается до 5–5,6 мес против 3,3 мес после ХТ. Медиана общей выживаемости увеличивается при приеме таргетных препаратов с ХТ до 9,8–10,1 мес против 7,4 мес.

Актуальность анализа делеции EGFRvIII для ответа на ингибиторы тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб) до сих пор остается под вопросом. У пациентов с рецидивом глиомы, которые получали

эрлотиниб или gefитиниб, экспрессия EGFRvIII в сочетании с экспрессией гена PTEN была описана как положительный ПМ [6, 21]. В противоположность этому никакой связи между коэкспрессией генов EGFRvIII и PTEN и ответом на лечение эрлотинибом (анализ рецидивов) не было выявлено в большом рандомизированном исследовании [23]. Имеются данные, что мутации в гене EGFR при раке головы и шеи коррелируют с повышением клинического ответа на проводимую лекарственную терапию [26].

Высокая экономическая составляющая современных методов лечения злокачественных опухолей ОФО требует, наряду с традиционными клинико-диагностическими концепциями лечения, анализа ряда качественных характеристик опухолевого процесса, которые могут оказать независимое влияние на результаты лечения и прогноз исхода заболевания. Поэтому роль ПМ признается достаточно высокой с позиции индивидуализации лечения и прогнозирования эффекта, в том числе ЛТ [5, 23]. Однако проведение исследований, уточняющих наличие или отсутствие ПМ, сегодня сопряжено с экономическим обременением самих пациентов, так как административные органы, обслуживающие онкологических больных, не включают в алгоритм обязательного исследования целый ряд ПМ, влияющих на персонализированный выбор метода лечения.

Настоящая работа направлена на усовершенствование методов комплексного лечения опухолей ОФО и попытку определения клинической значимости некоторых ПМ рака с позиции имеющегося международного опыта их применения, в частности делеционной мутации EGFR vIII [18, 27].

Целью исследования являлось изучение эффекта современной КЛТ с ретроспективной оценкой статуса гена EGFR опухолей ОФО у пациентов, получивших КЛТ.

Материал и методы

В ФГБУ РНЦРР МЗ РФ с 1989 г. разрабатываются технологии комплексного и комбинированного лечения (радикальная сочетанная и послеоперационная ЛТ, фотодинамическая терапия) опухолей ОФО [11, 28] и изучаются способы мониторинга радиационного эффекта с широким привлечением современных методов визуализации, рекомендуемых для диагностики опухолей ОФО [29]. За 2013–2014 гг. в Центре под наблюдением находилось 30 больных раком ОФО, у которых ретроспективно был проведен анализ мутационного статуса гена EGFR (определение делеции EGFR vIII) в опухоли у 30 больных: рак языка – 15 больных; рак дна полости рта – 9; рак нижней губы – 6 больных. Среди них женщин было 6; мужчин – 24. Возраст больных варьировал от 32 до 85 лет, средний возраст 58 лет (при раке языка – 50,9 года; раке дна рта – 45,6 года; раке губы – 70,6 года). У

29 больных морфологически был диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак (97 %) и у 1 больного – низко дифференцированный. Опухоли ОФО I стадии были диагностированы у 4 больных (13 %); II стадии – у 21 (70 %); III стадии – у 2 (7 %) и I стадии – у 3 больных (10 %). Метастазы в лимфатических узлах шеи клинически и морфологически были подтверждены у 5 больных (16,7 %) и отдаленные метастазы – у 1 больного (3 %). У всех пациентов исходным промоутором заболевания явилось протезирование зубов с последующей травмой языка или слизистой щеки; у всех пациентов был выявлен вирус папилломы человека 6 типа, что согласуется с данными литературы [26, 29, 30].

Органосохраняющая сочетанная КЛТ рака ОФО проведена при соматических противопоказаниях к хирургическому лечению у 27 больных; 3 пациентов были оперированы в специализированных стационарах и поступили для проведения послеоперационной КЛТ. Системная полихимиотерапия проведена 18 (60 %) больным: препаратами платины и 5-фторурацила – 5; препаратами платины и таксанами – 8; препаратами платины в монорежиме с целью радиомодификации – 5 пациентам. В курсах радикальной сочетанной ЛТ конформная ДЛТ на ЛУЭ-6 МэВ с мультилифколлимацией была реализована на 1 этапе лечения в условиях индивидуальных фиксаторов положения – масок; РОД 2–3 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования СОДэкв 46 Гр (рис. 1).

Внутриканевая / аппликационная (ВТ/А) ЛТ проводилась после элиминации мукозита на 2-м этапе сочетанной КЛТ. В рамках совместного исследования с кафедрой общей стоматологии РУДН при опухолях ОФО нами была разработана методика изготовления индивидуальных аппликационных систем – моулдов для контактной ЛТ [29] (рис. 2).

Внутриканевая или аппликационная ЛТ с программируемым перемещением малогабаритного источника ионизирующего излучения ^{192}Ir с высокой мощностью дозы на брахитерапевтических аппаратах была реализована 21 (70 %) больному и предусматривала интенсивное радиационное воздействие на остаточную первичную опухоль, которая включалась в объем облучения (СТV) (рис. 3). Условия облучения: режим фракционирования – РОД 2–3 Гр дважды в день через 4 ч; облучение проводилось 5 раз в неделю, СОД экв 30 Гр. У 3 больных в связи с отсутствием условий СОД от конформной дистанционной ЛТ на визуально и УЗИ / МРТ-определяемую остаточную опухоль были увеличены до 70–80 Гр. Предлучевая подготовка включала КТ / МРТ-планирование дистанционного и внутриканевого компонентов с введением КТ / МРТ-совместимых эндостатических устройств. Дозиметрическое сопровождение осуществляли с использованием оптимизирован-

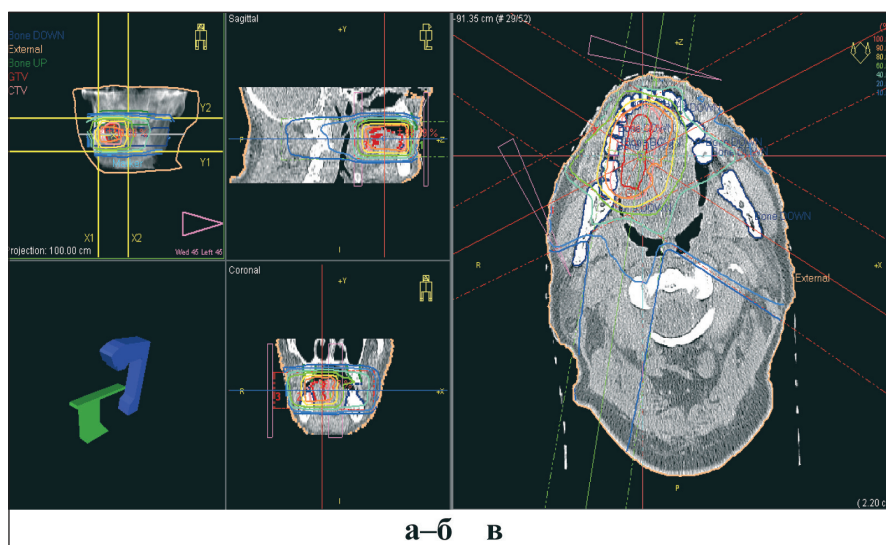


Рис. 1. Суммарное многоплоскостное изодозное распределение для ДЛТ рака дна рта на ЛУЭ 6 Мэв с коллимацией пучков в сагиттальной (а), фронтальной (б) и поперечной (в) плоскостях

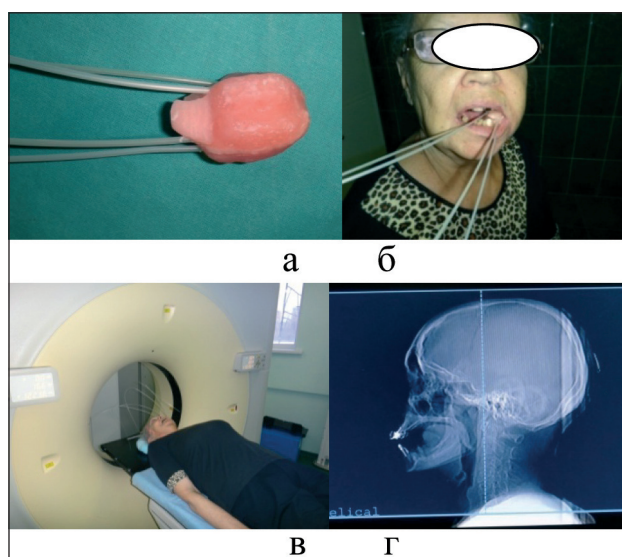


Рис. 2. Аппликационная высокоомощная ЛТ: индивидуально изготовленный из мягких стоматологических масс «моулд» с размещенными интрастатами (а); «моулд» в положении лечения (б); РКТ-топометрия для контроля положения аппликатора (в); и рентгенограмма в сагиттальной плоскости с позицией «моулда» в полости рта (г)

ных программ 3D планирования для обеспечения адекватного терапевтического распределения в опухоли с приоритетной защитой нормальных органов и тканей. Терапевтический мониторинг ЛТ проводили после СОД 30, 40, 70 Гр по визуальному контролю, определению линейных размеров и объема опухоли и визуализируемых лимфатических узлов по результатам УЗИ. Всем 30 большим раком ОФО было ретроспективно проведено исследование мутационного статуса гена EGFR для оценки возможности использования полученных данных в последующем в качестве ПМ при определении чувствительности (устойчивости) опухолевых клеток к лучевой и таргетной терапии. Исследования проводились на материале, полученном из парафиновых блоков, которые прошли морфологический контроль и были признаны соответствующими критериям для достоверного анализа ДНК опухолевых клеток. ДНК определяли с помощью набора реагентов «FFPE ExtractDNA» (ЗАО «Евроген», Москва) и оценивали ее концентрацию и качество с помощью набора реагентов «aXY-Detect» (ООО «Синтол», Москва). Концентрацию ДНК оцени-

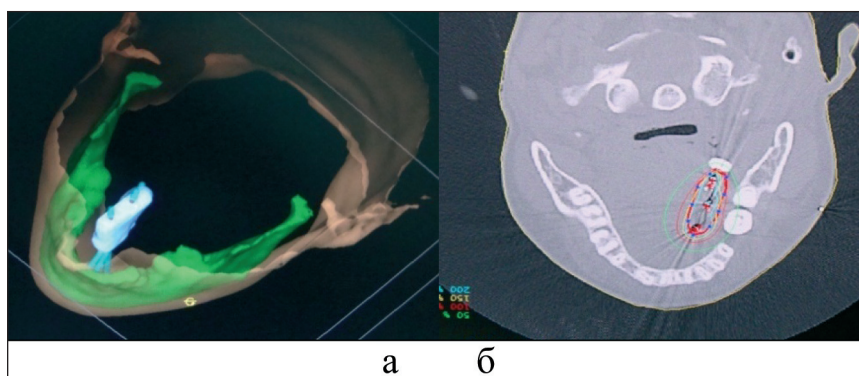


Рис. 3. Схема визуализации интрастатов в области опухоли, расположенной на слизистой дна рта (а), и проекция терапевтического изодозного распределения в области опухоли от ВТЛТ: пунктирная линия – мишень облучения; сплошная линия – терапевтический изодозный контур, соответствующий РОД (б)

вали с помощью флуориметра Qubit и набора реагентов «Quant-IT HS DNA Kit» (Life Technologies, США). Анализ делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR проводился методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение

Непосредственно после окончания ЛТ полная регрессия при плоскоклеточном раке была достигнута у 20 (67 %), частичная регрессия – у 6 (20 %), стабилизация опухолевого процесса – у 4 (13 %) больных. У всех 18 пациентов, получавших системную ПХТ с ЛТ, была отмечена гематологическая токсичность I–II степени. Мукозиты II–III степени и дерматиты I–II степени по классификации RTOG после окончания ЛТ развились у 9 (30 %) пациентов, ранее получавших неоадьювантную ПХТ. Из 30 подвергнутых анализу образцов опухоли делеции EGFRvIII не было выявлено ни в одном случае.

Период наблюдения за лечеными больными раком ОФО с отсутствием мутаций в гене EGFR варьировал от 9 до 27 мес, в среднем – 15,6 мес. Высокая степень риска неизлеченности при ЛТ и неэффективность дальнейшей операции и таргетной терапии эрбитуксом была подтверждена у 2 из 30 обследованных пациентов (более 6 %). Однако прогрессирование опухоли через 2 года после химиолучевой терапии с летальным исходом констатировано у 4 (13 %) больных с опухолями ОФО III–IV стадии. Трое (10 %) больных после хирургического лечения на первом этапе и комплексной терапии живы без признаков опухоли 2 года. Трое (10 %) больных оперированы по поводу остаточной опухоли, из них – одна больная раком нижней губы II стадии (СЛТ без химиотерапии); двое больных раком языка II стадии (КЛТ с еженедельной радиомодификацией препаратами платины). В целом, по данным Центра, использование современных технологий лучевой терапии, неоадьювантной ПХТ в сочетании с радиомодификацией обеспечило общую выживаемость у 100 % больных раком красной каймы губ; 66,7 % больных раком языка и 75 % больных раком слизистой оболочки дна рта.

Клиническое наблюдение

Больная К., 32 года. Клинический диагноз – рак слизистой языка III стадии ($T_2N_1M_0$). Противоопухолевое органосохраняющее лечение в 2012 г. – 2 курса НАПХТ, радикальная сочетанная СЛТ и лимфаденэктомия. Морфологический диагноз – низкодифференцированный плоскоклеточный рак. Делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR не было обнаружено.

Анамнез заболевания: после прикуса языка слева в ноябре 2011 г. больная обнаружила появление опухоли в области средней трети языка, лечилась консервативно. С января 2012 г. очаг уплотнения на языке трансформировался в язвенный дефект. Клинически установлен рак языка $T_2N_0M_0$. В связи с отказом от хирургического лечения больной после НАПХТ с 17.02.2012 по 11.03.2012 была проведена КЛТ на первичный очаг и регионарные лимфатические коллекторы РОД 3 Гр по 90 % изодозе РТВ до СОД экв. 41 Гр на фоне симультанной монокимиотерапии (карбоплатин 50 мг/м² 1 раз в нед). По данным УЗИ в средней трети шеи слева был визуализирован метастатический узел с нечеткими контурами неоднородной структуры, размерами 11 × 5 мм. Цитология: плоскоклеточный неороговевающий рак. Онкомаркер SCC – 0,5 нг/мл (норма – до 1,5 нг/мл). Больной выполнена шейная лимфаденэктомия и проведено 4 курса АПХТ с использованием препаратов платины и таксанов. В течение 1-го года наблюдения – ремиссия. В связи с местным рецидивом через 14 мес после комплексного лечения была произведена половинная резекция языка. Морфологически плоскоклеточный рак с периневральным и интраневральным характером роста без лечебного патоморфоза. Терапия эрбитуксом у данной больной оказалась неэффективной.

Заключение

Проведенная в условиях радиологической клиники работа с двумя независимыми этапами исследований позволяет констатировать, что современная КЛТ гарантирует достаточно высокий непосредственный эффект лечения в сочетании с химиотерапией. Однако у 25–30 % больных ее результаты сомнительны. Ни у одного из 30 леченых больных, включенных в исследование, не были выявлены делеции в гене EGFR. Может ли отсутствие мутаций в гене EGFR рассматриваться фактором неблагоприятного прогноза для ЛТ рака ОФО и неэффективности использования ряда таргетных препаратов? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо на большем клиническом материале определить целесообразность проведения хирургического лечения на первом этапе у больных с отсутствием мутаций в гене EGFR или использования более агрессивной программы лучевой терапии. Следующий этап клинических исследований в Центре будет направлен на независимое определение наличия или отсутствия мутаций в гене EGFR и оценку эффективности послеоперационной КЛТ в группе больных раком ОФО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корытова Л.И., Сокурено В.П., Масленникова А.В. Современные тенденции в терапии местнораспространенного рака ротоглотки и полости рта. СПб.: Фолиант; 2011, 110 с.
2. Романов И.С., Алиева С.Б. Эволюция применения химиотерапии при плоскоклеточном раке полости рта. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: 77–78.
3. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спавакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении больных раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2014; 5: 5–9.
4. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Задеренко И.А., Романов И.С. Варианты проведения химиолучевой терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки. Опухоли головы и шеи. 2011; № 1: 26–31.
5. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ; 2014, 226 с.
6. Worden F.P., Urba S.G., Bradford C. Induction chemotherapy to select for concomitant chemoradiation as organ preservation for patients with advanced squamous carcinoma of the oral cavity/oropharynx. ASCO. 2002. P. 952.
7. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Хасанов Р.А. Выбор тактики лечения при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: 58–59.
8. Жарков О.А., Федотенко С.П., Алиева С.Б. Хирургическое лечение больных раком слизистой оболочки полости рта после ранее проведенной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: 63–64.
9. Кропотов М.А., Епихина А.В. Хирургические аспекты лечения рака ротоглотки. Опухоли головы и шеи. 2011; 2: 5–14.
10. Решетов И.В., Крацов С.А. Микрохирургическая реконструкция языка у онкологических больных. Онкохирургия. 2010. Приложение № 1. С. 178.
11. Titova V.A., Kharchenko N.V., Petrovsky V.Y., Kreynina Ju.M., Dykhno A.Y. Photodynamic therapy and laser interstitial thermotherapy in organ-preserve multimodal treatment of primary and recurrent oral cancer. Intern. J. Brachytherapy. 2008; 7 (2): 158.
12. Цыб А.Ф., Гулидов И.А. Современное состояние лучевой терапии злокачественных новообразований // Терапевтическая радиология: руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: Медицинская книга; 2010, С. 7–12.
13. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Azarnia N., Shin D.M., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R., Raben D., Jassem J., Ove R., Kies M.S., Baselga J., Youssoufian H., Amellal N., Rowinsky E.K., Ang K.K. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9; 354 (6): 567–78.
14. Chen W.C., Hwang T.Z., Wang W.H., Lu C.H., Chen C.C., Chen C.M., Weng H.H., Lai C.H., Chen M.F. Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. Oral Oncol. 2009 Jun; 45 (6): 505–10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.002.
15. Hitt R., Martin P., Hidalgo M. Cetuximab in squamous carcinoma of head and neck. Future Oncol. 2006. Vol. 2, № 4: 449–457.
16. Johnson K. Brachytherapy Boost an Opinion for Base of Tongue Cancer. www.medscape medical news/com.-2013/803037.
17. Lindholm P., Valavaara R., Aitasalo K., Kulmala J., Laine J., Elomaa L., Sillanmäki L., Minn H., Grénman R. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and radical surgery in advanced head and neck cancer: a prospective phase II study. Radiother Oncol. 2006 Feb; 78 (2): 146–51.
18. Setton J., Caria N., Romanyszyn J., Koutcher L., Wolden S.L., Zelefsky M.J., Rowan N., Sherman E.J., Fury M.G., Pfister D.G., Wong R.J., Shah J.P., Kraus D.H., Shi W., Zhang Z., Schupak K.D., Gelblum D.Y., Rao S.D., Lee N.Y. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1; 82 (1): 291–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.041.
19. Бойко А.В., Болотина Л.В., Черниченко А.В., Геворков А.Р., Смирнов А.К. Первый опыт лучевой терапии рака орфарингеальной зоны с радиомодификацией цетуксимабом и цисплатином. Современная онкология. 2010; 2: 26–31.
20. Геворков А.Р., Бойко А.В., Черниченко А.В. Таргетная модификация в лучевом лечении плоскоклеточного рака орфарингеальной зоны. Вестник РНЦРР. 2012. № 2 (3). С. 171.
21. van den Bent M.J., Brandes A.A., Rampling R., Kouwenhoven M.C., Kros J.M., Carpentier A.F., Clement P.M., Frenay M., Campone M., Baurain J.F., Armand J.P., Taphoorn M.J., Tosoni A., Kletzl H., Klughammer B., Lacombe D., Gorlia T. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. J Clin Oncol. 2009 Mar 10; 27 (8): 1268–74. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5984.
22. Polgár C., Jánváry L., Major T., Somogyi A., Takácsi-Nagy Z., Fröhlich G., Fodor J. The role of high-dose-rate brachytherapy boost in breast-conserving therapy: Long-term results of the Hungarian National Institute of Oncology. Rep Pract Oncol Radiother. 2010 Feb 18; 15 (1): 1–7. doi: 10.1016/j.rpor.2010.01.002.
23. Bahassi el M., Li Y.Q., Wise-Draper T.M., Deng L., Wang J., Darnell C.N., Wilson K.M., Wells S.I., Stambrook P.J., Rixe O. A patient-derived somatic mutation in the epidermal growth factor receptor ligand-binding domain confers increased sensitivity to cetuximab in head and neck cancer. Eur J Cancer. 2013 Jul; 49 (10): 2345–55. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.005.
24. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004 May 20; 350 (21): 2129–39.
25. Soulieres D.S., Senze N.N., Vokes E.E., Hidalgo M., Agarwala S.S., Siu L.L. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol. 2004 Jan 1; 22 (1): 77–85.
26. Na I.I., Kang H.J., Cho S.Y., Koh J.S., Lee J.K., Lee B.C., Lee G.H., Lee Y.S., Yoo H.J., Ryoo B.Y., Yang S.H., Shim Y.S. EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil. Eur J Cancer. 2007 Feb; 43 (3): 520–6.
27. Mellinghoff I.K., Wang M.Y., Vivanco I., Haas-Kogan D.A., Zhu S., Dia E.Q., Lu K.V., Yoshimoto K., Huang J.H., Chute D.J., Riggs B.L., Horvath S., Liau L.M., Cavenee W.K., Rao P.N., Beroukhi R., Peck T.C., Lee J.C., Sellers W.R., Stokoe D., Prados M., Cloughesy T.F., Sawyers C.L., Mischel P.S. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. N Engl J Med. 2005 Nov 10; 353 (19): 2012–24.
28. Титова В.А., Аванесов А.М., Петровский В.Ю. Возможности оптимизации контактной лучевой терапии злокачественных опухолей с использованием индивидуальных фиксирующих систем из современных стоматологических масс. Труды НК РУДН МО РФ. М., 2014.
29. Дронова Е.Л. Лучевая диагностика опухолей орфарингеальной зоны. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: 63–64.
30. Ukpo O.C., Pritchett C.V., Lewis J.E., Weaver A.L., Smith D.I., Moore E.J. Human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: primary tumor burden and survival in surgical patients. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009 May; 118 (5): 368–73.

Поступила 6.06.16
Принята в печать 5.09.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Титова Вера Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела лучевой терапии, Российский научный центр рентгенорадиологии (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: mailbox@rnccr.rssi.ru. Author ID: 451290. SPIN-код: 9410-6747.

Снигирева Галина Петровна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики, Российский научный центр рентгенорадиологии (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: mailbox@rnccr.rssi.ru, sni_gal@mail.ru. SPIN-код: 4247-0600.

Петровский Владимир Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лучевой терапии, Российский научный центр рентгенорадиологии (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: mailbox@rnccr.rssi.ru. SPIN-код: 8939-4987.

Тельшева Екатерина Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и цитогенетики, Российский научный центр рентгенорадиологии (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: telisheva_k@mail.ru. SPIN-code: 8700-1335.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

Modern Trends of Radiotherapy Cancer Oral Cavity

V.A. Titova, G.P. Snigireva, V.Y. Petrovsky, E.N. Telisheva

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia, Moscow
86, Profsouznaya Street, 117198-Moscow, Russia, e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Abstract

Growth of frequency of squamous cell cancer of oropharynx and dominance of locally-spread forms of a tumor at 60 % with the early infiltrative growth and metastasis in regional lymph nodes reduce results of treatment to 40 %. The combination in a uniform course of treatment of operation, radiation therapy and chemotherapy doesn't exclude risk the lokoregional of a recurrence at 30–60 % and at 18 % – isolated metastases. At patients at the age of 50 years with cancer of oropharynx 5 years treatment doesn't exceed 40 %. At the same time switching on in programs of radiation and combined treatment with chemotherapy (CT) increases effectiveness of traditional methods to 69 %. New technologies of conformal radiation therapy (CRT); HDR brachytherapy with the radio modifying agents and PHT, including target drag – are implemented everywhere in case cancer of oropharynx. However CRT 66–70 Gr provides local control in case of 5–10 years' observation only at 57 %; lokoregion – 50 % with the overall (OS) survival – 47 % and 35 %, respectively. There are data on detection of mutations in EGFR gene in case of malignant diseases of an oral cavity and throat. Directional application the target drag – EGFR blockers, for example a cetuximab (erbitux) in the first line of therapy of planocellular cancer of the head and neck increases survival indices. On the other hand, the raised expression of a gene of EGFR can correlate with progressing of a disease and the poor results. The aim: to provide new technologies of CRT with brachytherapy ¹⁹²Ir and chemotherapy of 30 patients with cancer of cancer of oropharynx with assessment of presence of retrospectively probed mutation at EGFR gene. Results of CRT and HDR brachytherapy depended on tumor localization in oral cavity, a stage and prevalence of process, prognostic factors and treatment. CRT improved results of multimodal treatment and quality life of patients: the OS is reached at 100 % of patients with cancer of a lip; 66,7 % of patients with cancer of tongue and 75 % of cancer mouth bottom. EGFRvIII weren't revealed in one of analysed samples of tumor. The positive effect from target therapy erbitux wasn't registered at one of two treated patients without mutations of EGFR.

Key words: squamous cell carcinoma of the oral cavity, multimodal treatment, HDR brachytherapy, EGFR, target therapy Erbitux.

REFERENCES

1. Korytova L.I., Sokurenko V.P., Maslennikova A.V. Current trends in therapy of locally advanced oral and oropharyngeal cancers. Spb; 2011, 110 p. [in Russian]
2. Romanov I.S., Alieva S.B. Evolution of using chemotherapy for squamous cell oral cavity carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2010; 3: 77–78. [in Russian]
3. Choyzozonov E.J., Startseva Zh.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Gribov O.V., Kulbakin D.E. Local hyperthermia in combined modality treatment of patients with laryngeal and hypopharyngeal cancers. Siberian Journal of Oncology. 2014; 5: 5–9. [in Russian]
4. Alieva S.B., Tkachev S.I., Zaderenko I.A., Romanov I.S. Chemoradiotherapy options for patients with locally advanced squamous cell pharyngeal carcinoma. Head and neck tumors. 2011; № 1: 26–31. [in Russian]
5. Cancer incidence in Russia and the CIS in 2012 / Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. M.; 2014, 226 p. [in Russian]
6. Worden F.P., Urba S.G., Bradford C. Induction chemotherapy to select for concomitant chemoradiation as organ preservation for patients with advanced squamous carcinoma of the oral cavity/oropharynx. ASCO. 2002; P. 952.
7. Brzhezovskiy V.Zh., Lyubaev V.L., Khasanov R.A. Choice of treatment strategy for squamous cell oral cavity and oropharyngeal carcinomas. Siberian Journal of Oncology. 2010; 3: 58–59. [in Russian]
8. Zharkov O.A., Fedotenko S.P., Alieva S.B. Surgical treatment of patients with oral cavity cancer after previously performed radiation therapy. Siberian Journal of Oncology. 2010; 3: 63–64. [in Russian]
9. Kropotov M.A., Epikhina A.V. Surgical aspects of oripgaryngeal cancer. Head and Neck Tumors. 2011; 2: 5–14. [in Russian]
10. Reshetov I.V., Kravtsov S.A. Microsurgical reconstruction of the tongue in cancer patients. Oncosurgery. 2010. Suppl. 1: 178. [in Russian]
11. Titova V.A., Kharchenko N.V., Petrovsky V.Y., Kreynina Ju.M., Dykhno A.Y. Photodynamic therapy and laser interstitial thermotherapy in organ-preserve multimodal treatment of primary and recurrent oral cancer. Intern. J. Brachytherapy. 2008; 7 (2): 158.
12. Tsyb A.F., Mardynsky Yu.S., Gulidov I.A. Current state of radiation therapy for cancer. Therapeutic radiology: Manual for physicians. M.; 2010, P. 7–12. [in Russian]
13. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Azarnia N., Shin D.M., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R., Raben D., Jassem J., Ove R., Kies M.S., Baselga J., Youssoufian H., Amellal N., Rowinsky E.K., Ang K.K. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9; 354 (6): 567–78.
14. Chen W.C., Hwang T.Z., Wang W.H., Lu C.H., Chen C.C., Chen C.M., Weng H.H., Lai C.H., Chen M.F. Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. Oral Oncol. 2009 Jun; 45 (6): 505–10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.002.
15. Hitt R., Martin P., Hidalgo M. Cetuximab in squamous carcinoma of head and neck. Future Oncol. 2006. Vol. 2, № 4: 449–457.
16. Johnson K. Brachytherapy Boost an Opinion for Base of Tongue Cancer. www.medscape medical news/com.-2013/803037.
17. Lindholm P., Valavaara R., Aitasalo K., Kulmala J., Laine J., Elomaa L., Sillanmäki L., Minn H., Grénman R. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and radical surgery in advanced head and neck cancer: a prospective phase II study. Radiother Oncol. 2006 Feb; 78 (2): 146–51.

18. *Setton J., Caria N., Romanyshyn J., Koutcher L., Wolden S.L., Zelefsky M.J., Rowan N., Sherman E.J., Fury M.G., Pfister D.G., Wong R.J., Shah J.P., Kraus D.H., Shi W., Zhang Z., Schupak K.D., Gelblum D.Y., Rao S.D., Lee N.Y.* Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1; 82 (1): 291–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.041.
19. *Boiko A.V., Bolotina L.V., Chernichenko A.V.* The first experience in treating oropharyngeal cancer with cetuximab/cisplatin combined with radiotherapy. *Modern oncology.* 2010; 2: 26–31. [in Russian]
20. *Gevorgov A.R., Boiko A.V., Chernichenko A.V.* Targeted modification in radiation therapy for squamous cell oropharyngeal carcinoma. *Vestnik RNCRR.* 2012; 2 (3): 171. [in Russian]
21. *van den Bent M.J., Brandes A.A., Rampling R., Kouwenhoven M.C., Kros J.M., Carpentier A.F., Clement P.M., Frenay M., Campane M., Baurain J.F., Armand J.P., Taphoorn M.J., Tosoni A., Kletzl H., Klughammer B., Lacombe D., Gorlia T.* Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10; 27 (8): 1268–74. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5984.
22. *Polgár C., Jánváry L., Major T., Somogyi A., Takácsi-Nagy Z., Fröhlich G., Fodor J.* The role of high-dose-rate brachytherapy boost in breast-conserving therapy: Long-term results of the Hungarian National Institute of Oncology. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2010 Feb 18; 15 (1): 1–7. doi: 10.1016/j.rpor.2010.01.002.
23. *Bahassi el M., Li Y.Q., Wise-Draper T.M., Deng L., Wang J., Darnell C.N., Wilson K.M., Wells S.L., Stambrook P.J., Rixe O.* A patient-derived somatic mutation in the epidermal growth factor receptor ligand-binding domain confers increased sensitivity to cetuximab in head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2013 Jul; 49 (10): 2345–55. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.005.
24. *Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Hasegawa S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20; 350 (21): 2129–39.
25. *Soulieres D.S., Senze N.N., Vokes E.E., Hidalgo M., Agarwala S.S., Siu L.L.* Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1; 22 (1): 77–85.
26. *Na I.I., Kang H.J., Cho S.Y., Koh J.S., Lee J.K., Lee B.C., Lee G.H., Lee Y.S., Yoo H.J., Ryoo B.Y., Yang S.H., Shim Y.S.* EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil. *Eur J Cancer.* 2007 Feb; 43 (3): 520–6.
27. *Mellinghoff I.K., Wang M.Y., Vivanco I., Haas-Kogan D.A., Zhu S., Dia E.Q., Lu K.V., Yoshimoto K., Huang J.H., Chute D.J., Riggs B.L., Horvath S., Liau L.M., Cavenee W.K., Rao P.N., Beroukhi R., Peck T.C., Lee J.C., Sellers W.R., Stokoe D., Prados M., Cloughesy T.F., Sawyers C.L., Mischel P.S.* Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10; 353 (19): 2012–24.
28. *Titova V.A., Avanesov A.M., Petrovskiy V.Yu.* Feasibility of optimization of contact radiation therapy for cancer using individual fixing systems from the modern dental masses. *Trudy NK RUDN MO RF, aprél' 2014 g.* [in Russian]
29. *Dronova E.L.* Diagnostic imaging of oropharyngeal tumors. *Siberian Journal of Oncology.* 2010; 3: 63–64. [in Russian]
30. *Ukpo O.C., Pritchett C.V., Lewis J.E., Weaver A.L., Smith D.I., Moore E.J.* Human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: primary tumor burden and survival in surgical patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009 May; 118 (5): 368–73.

Received 6.06.16
Accepted 5.09.16

ABOUT THE AUTHORS

Titova Vera A., MD, DSc., Professor, Leading Researcher, Radiation Therapy Department, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation). E-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru. SPIN-code: 9410-6747.

Snigireva Galina P., DSc, Head of the Laboratory of Molecular Biology and Cytogenetics, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation). E-mail: sni_gal@mail.ru. SPIN-code: 4247-0600.

Petrovskiy Vladimir Yu., MD, PhD, Researcher, Radiation Therapy Department, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation). E-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru. SPIN-code: 8939-4987.

Telysheva Ekaterina N., Researcher, Laboratory of Molecular Biology and Cytogenetics, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation). E-mail: telisheva_k@mail.ru. SPIN-code: 8700-1335.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests