

Рис. 5. Микрофотографии. Зрелая тератома средостения (а), свищевой ход между опухолью и легочной тканью (б). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

2. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Мачаладзе З. О. и др. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 4. — С. 3—12.
3. Клименко В. Н. // Практ. онкол. — 2006. — № 4. — С. 63—68.
4. Ashour M., el-Din Hawass N., Adam K. A., Joharjy I. // Respir. Med. — 1993. — Vol. 87. — P. 69—72.
5. Choi S. J., Lee J. S., Song K. S., Lim T. H. // Am. J. Roentgenol. — Vol. 171. — P. 591—594.
6. Gonzalez-Crussi F. // Atlas of Tumor Pathology / Eds W. H. Hartmann, W. R. Cowan. — Ser. II. Fasc. 18: Extragonadal Terato-

mas. — Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1982. — P. 77—94.

7. Lewis B. D., Hurt R. D., Payne W. S. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1983. — Vol. 86. — P. 727—731.
8. Moeller K. H., Rosado-de-Christenson M. L., Templeton P. A. // Am. J. Roentgenol. — 1997. — Vol. 169. — P. 985—990.
9. Southgate J., Slade P. R. // Thorax. — 1982. — Vol. 37. — P. 476—477.

Поступила 17.02.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.31:327-006.6-06:616.98:578.827.1]-07

А. Р. Геворков, А. В. Бойко, А. В. Черниченко, С. Л. Дарьялова, Л. Э. Завалишина,  
А. А. Рязанцева, В. В. Соколов, А. А. Гладышев

## ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ РАК

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена (дир. — акад. РАМН В. И. Чиссов) Минздравсоцразвития России

*Представлен опыт успешного лечения пациента 56 лет с местно-распространенной опухолью ротоглотки и поражением вирусом папилломы человека (ВПЧ). В последние годы в мире чаще выявляются опухоли орофарингеальной зоны, ассоциированные с ВПЧ. Их доля составляет от 20 до 90% в зависимости от распространенности табакокурения и интенсивности употребления алкоголя в стране, проводившей исследование. С другой стороны, доля ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака слизистых оболочек ротовой полости и глотки выше в странах с лояльным отношением к нормам секса. Согласно последним данным, ВПЧ-ассоциированный орофарингеальный рак следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу, характеризующуюся склонностью к регионарному метастазированию, как правило, при относительно небольших первичных опухолях, а также высокой чувствительностью к лекарственному и лучевому лечению.*

**Ключевые слова:** орофарингеальный рак, химиолучевая терапия, вирус папилломы человека

### HPV-ASSOCIATED OROPHARYNGEAL CANCER (A CLINICAL CASE)

A. R. Gevorkov, A. V. Boiko, A. V. Chernichenko, S. L. Daryalova, L. E. Zavalishina,  
A. A. Ryazantseva, V. V. Sokolov, A. A. Gladyshev

Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia

*In recent years, human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal tumors have been more frequently detected in the world. Their proportion is 20 to 90% depending on the spread of smoking and the rate of alcohol consumption in the country conducting a study. On the other hand, the proportion of HPV-related squamous cell carcinoma of the oral and pharyngeal mucosae is higher in the countries loyal to sexual norms. According to recent data, HPV-related oropharyngeal cancer should be considered as an individual nosological entity characterized by a tendency to regional metastases generally in relatively small primary tumors and by a high sensitivity to chemotherapy and radiotherapy. The paper describes the experience in successfully treating a 56-year-old patient with locally advanced oropharyngeal cancer and HPV infection.*

**Key words:** oropharyngeal cancer, chemoradiotherapy, human papillomavirus

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является ДНК-содержащим вирусом, поражающим клетки эпителия кожи и слизистых оболочек, что может приводить к их доброкачественному и злокачественному перерождению [6, 11]. Это сексуально-трансмиссивная инфекция, которой заражено более 90% людей, живущих половой жизнью [1, 15]. К настоящему времени выявлено более 100 типов ВПЧ, в том числе типы 16, 18 и др., связь которых с возникновением рака слизистых оболочек ротовой полости и глотки достоверно доказана [16].

Опухоли головы и шеи представляют собой значительную группу злокачественных новообразований в общей структуре онкологических заболеваний (18—20%), характеризующуюся прогрессирующим ростом заболеваемости. В 2008 г., по данным А. Jemal и соавт., в мире было зарегистрировано более 600 000 новых случаев заболевания раком головы и шеи, тогда как в 2005 г. — менее 500 000 [7]. Наиболее частой морфологической формой является плоскоклеточный рак, составляющий более 90% всех опухолей головы и шеи. Согласно данным ESMO, заболеваемость плоскоклеточным раком головы и шеи в странах Европейского Союза в 2008 г. составила 34,6 на 100 000 населения в год, а смертность — 13,7 на 100 000 в год. В России опухоли полости рта и глотки в 2007 г. составили 1,7% всех новообразований, причем 63,7% были выявлены в III—IV стадии [2].

В последнее время наблюдается рост заболеваемости раком орофарингеальной зоны (РОЗ) у лиц молодого возраста, преимущественно мужчин, ведущих здоровый образ жизни [13]. При этом частота ассоциированного поражения РОЗ и ВПЧ колеблется в пределах 20—90% в зависимости от распространенности табакокурения и интенсивности употребления алкоголя в стране, проводившей исследование [3, 9]. С другой стороны, доля ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака слизистых оболочек ротовой полости и глотки выше в странах с лояльным отношением к нормам секса (большое количество партнеров при оральном сексе и молодой возраст начала половой жизни) [4, 8, 12]. Так, в США и Швеции на фоне борьбы с табакокурением и сексуальной революции частота выявления ВПЧ у больных орофарингеальным раком возросла за 40 лет с 18 до 31% и с 23 до 95% соответственно [5, 10, 14].

Согласно последним данным, ВПЧ-ассоциированный орофарингеальный рак следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу, характеризующуюся склонностью к регионарному метастазированию, как правило, при относительно небольших первичных опухолях, а также высокой чувствительностью к лекарственному и лучевому лечению (см. таблицу).

При лечении опухолей головы и шеи требуется мультидисциплинарный подход с привлечением хирургов, радиотерапевтов и химиотерапевтов. При выборе метода следует учитывать как его эффективность, так и возможные осложнения. В связи с вышеописанными особенностями ВПЧ-ассоциированного рака лучевая терапия и химиотерапия у этих больных позволяют рассчитывать на полное излечение без потери функции органа.

В настоящее время все большее значение приобретает лучевая терапия. Это обусловлено высокой радиочувствительностью опухолей орофарингеальной зоны, внедрением технологий точного подведения ионизирующего излучения (3D-конформная лучевая терапия, IMRT и др.), а также новых способов радиомодификации. С другой стороны, актуальность лучевого лечения связана с необходимостью комбинированного и комплексного воздействия на местно-распространенные опухоли III—IV стадии. Применение различных комбинаций лекарственных средств в качестве радиосенсибилизаторов значительно повысило эффективность лучевой терапии. Одним из способов расширения терапевтического интервала является селективное повышение радиочувствительности опухоли за счет использования в качестве модификаторов таргетных препаратов, в том числе

### Сравнительная характеристика ВПЧ-положительного и ВПЧ-негативного орофарингеального рака

Показатель	ВПЧ-положительный рак	ВПЧ-негативный рак
Область поражения	Миндалины и корень языка	Любая
Тип опухоли	Неороговевающий рак	Ороговевающий рак
Возраст	Молодой	Более пожилой
Объем первичного поражения	T1—2	Любой
Факторы риска	Секс	Алкоголь и табакокурение
Частота возникновения	Возрастает	Снижается
Выживаемость	Выше	Ниже

цетуксимаба. В последнее время в печати появились работы, в которых показана высокая эффективность одновременной химиолучевой терапии с применением цетуксимаба в лечении ВПЧ-ассоциированного орофарингеального рака. Наш опыт пока невелик, но уже первые результаты обнадеживают.

#### Клиническое наблюдение

Пациент Б., 56 лет, считает себя больным с августа 2007 г., когда впервые стал ощущать инородное тело в горле при глотании. К врачу не обращался. В мае 2008 г. впервые обследован по месту жительства. Проводилось лечение по поводу хронического тонзиллита с временным положительным эффектом. В июле 2008 г. вновь отметил неприятные ощущения при глотании и в августе 2008 г. обратился к оториноларингологу. Было заподозрено новообразование левой небной миндалины. В сентябре 2008 г. обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена и был госпитализирован.

При поступлении местно: асимметрии лица нет; мимические пробы выполняет удовлетворительно; рот открывает свободно, язык подвижен, девиации нет. Отмечается увеличение левой небной миндалины. При пальпации опухолевое поражение миндалины в верхнем полюсе доходит до середины мягкого неба, нижний полюс уходит в ротоглотку и подходит к корню языка (рис. 1), отмечено увеличение всех групп лимфатических узлов на шее слева. Цитологически подтверждено наличие метастазов плоскоклеточного рака в верхней и средней трети шеи слева. При ФЛС (рис. 2) эндоскопическая картина заболевания левой небной миндалины с распространением на переднюю и заднюю небные дужки, на левую половину мягкого неба и левую боко-



Рис. 1. Клиническая картина опухоли ротоглотки (описание в тексте).

Для корреспонденции: Геворков Артем Рубенович — мл. науч. сотр. отд-ния высоких технологий лучевой терапии; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, e-mail: mnioi@mail.ru.

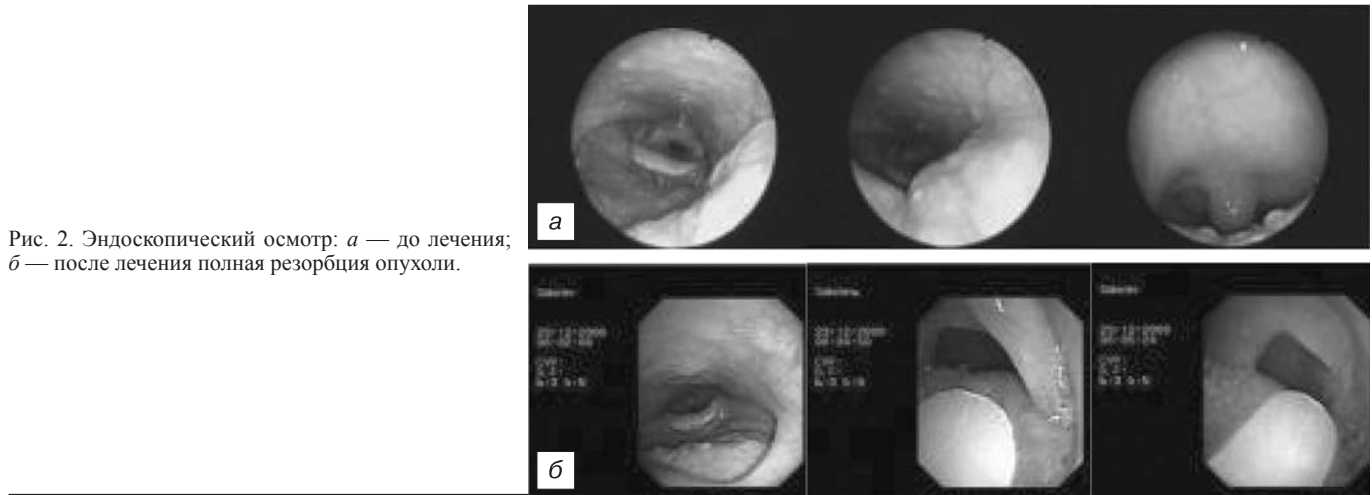


Рис. 2. Эндоскопический осмотр: *а* — до лечения; *б* — после лечения полная резорбция опухоли.

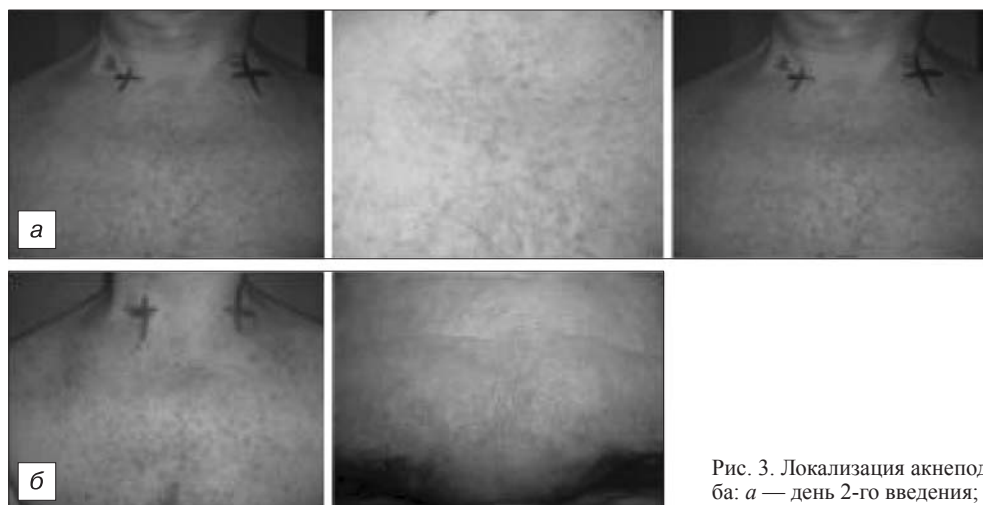


Рис. 3. Локализация акнеподобной сыпи после введения цетуксимаба: *а* — день 2-го введения; *б* — 3-й день после 2-го введения.

вую стенку ротоглотки. По данным УЗИ слева в подчелюстной области и по ходу сосудистого пучка визуализируется цепочка патологически измененных лимфатических узлов. Признаков выхода процесса за пределы капсулы узлов нет. Данные изменения распространяются до нижней трети шеи. В проекции левой миндалины визуализируется патологическое образование неправильной формы гипоехогенной солидной структуры. Контуры образования четкие, неровные. Размер образования 31 × 13 мм.

Морфологическое исследование: низкодифференцированный плоскоклеточный рак. Иммуногистохимическое исследование с антителами к EGFR: реакция положительная (+). При молекулярно-генетическом исследовании методом прямого секвенирования мутаций гена EGFR не обнаружено. Обнаружена положительная реакция с зондом к ВПЧ высокого риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

На основании результатов проведенных исследований диагностирован рак ротоглотки IV стадии T4N2M0 и ВП4. По решению консилиума пациенту предложено лечение в рамках протокола.

С сентября по 10 октября 2008 г. проведена первая половина курса химиолучевого лечения по протоколу: лучевая терапия до суммарной очаговой дозы (СОД) 32 Гр, цетуксимаб в суммарной дозе (СД) 2150 мг. При осмотре через 2 нед после окончания лечения визуально и пальпаторно опухоль в области левой миндалины не определяется. Сохраняются увеличенные лимфатические узлы в средней трети шеи слева. По данным компьютерной томографии эндоскопического и ультразвукового исследований первичная опухоль не выявляется (рис. 2). Полная резорбция опухоли. Слева на шее сохраняются измененные лимфатические узлы.

С 29.10.08 по 21.11.08 проведена 2-я половина курса химиолучевой терапии по протоколу: лучевая терапия до СОД 62 Гр, цетуксимаб в СД 2150 мг.

В процессе лечения у пациента на коже воротниковой зоны, на лбу и щеках, а также на верхней части спины появлялась акнеподобная сыпь I—II степени (рис. 3). Максимальная выраженность сыпи наблюдалась на 3-й день после 4-го введения цетук-

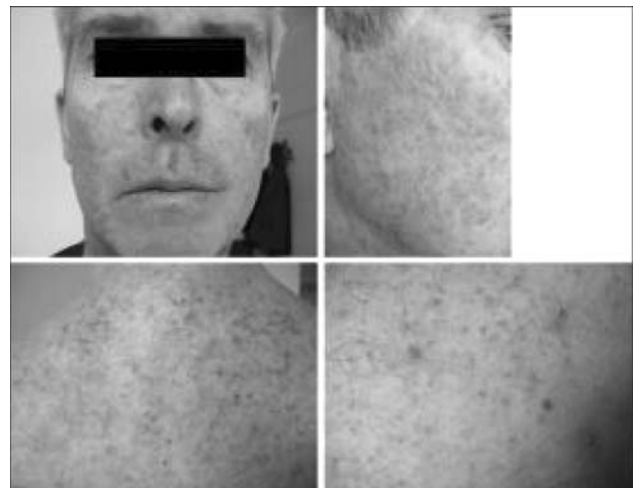


Рис. 4. Пик кожных реакций на применение таргетной терапии: 3-й день после 4-го введения цетуксимаба.

симаба как в первой, так и во второй половине курса лечения (рис. 4). Лучевые реакции в виде эпителиита II степени развивались при дозах 28 и 56 Гр соответственно. Других токсических реакций не наблюдалось. Среднее время стихания описанных побочных эффектов составило 16 дней.

Через 4 нед по завершении курса химиолучевой терапии пациенту выполнена лимфаденэктомия на шее слева. По данным гистологического исследования — лечебный патоморфоз IV степени.

Согласно оценке по формам EORTC QLQC30 и QLQ H&N35, переносимость лечения удовлетворительная.

В настоящее время безрецидивный период составляет 29 мес.

Таким образом, химиолучевое лечение, в том числе с применением таргетных препаратов, больных ВПЧ-ассоциированным раком орофарингеальной зоны является перспективным, поскольку с высокой степенью вероятности позволяет рассчитывать на излечение без калечащей операции у лиц молодого возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев Ф. Л. // *Вопр. вирусол.* — 1997. — Т. 42, № 6. — С. 248—251.
2. Поляков П. Ю. *Возможности управления тканевой радиочувствительностью в клинической онкологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — Обнинск, 2009.
3. Applebaum K. M., Furniss C. S., Zeka A. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99. — P. 1801—1810.
4. Benevolo M., Mottolese M., Marandino F. et al. // *J. Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 26, N 4. — P. 609—612.
5. Dalianis T., Näsman A., Attner P. et al. // 25-th International papillomavirus conference. — Malmö, Sweden, 2009. — Abstr. O-17.04.
6. HPV and other infectious agents in cancer: opportunities for prevention and public health / Eds H. Krueger et al. — New York: Oxford University Press, 2010.
7. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. // *Cancer J. Clin.* — 2009. — Vol. 59, N 4. — P. 225—249.
8. Kjaer S. K., Chackerian B., van den Brule A. J. et al. // *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* — 2001. — Vol. 10, N 2. — P. 101—106.
9. Kreimer A. R., Clifford G. M., Boyle P., Franceschi S. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2005. — Vol. 14. — P. 467—475.
10. Nasman A., Attner P., Hammarstedt L. et al. // *Int. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 125. — P. 362—366.
11. Rintala M., Grenman S., Puranen M. et al. // *J. Clin. Virol.* — 2006. — Vol. 35, N 1. — P. 89—94.
12. Scully C. // *Br. Dent. J.* — 2005. — Vol. 199, N 4. — P. 203—207.
13. Shanthi M. // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 781—789.
14. Shiboski C. H., Schmidt B. L., Jordan R. C. // *Cancer.* — 2005. — Vol. 103. — P. 1843—1849.
15. zur Hausen H. // *Proc. Assoc. Am. Physicians.* — 1999. — Vol. 111, N 6. — P. 581—587.
16. zur Hausen H. *Infections causing human cancer.* — Heidelberg: Wiley-VCH, 2006.

Поступила 21.03.11

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 617.52/53-006.6-085.849.1-059:615.277.3

А. Р. Геворков, А. В. Бойко, Л. Э. Завалишина, А. В. Черниченко

## ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОГО/ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена (дир. — акад. РАМН В. И. Чиссов) Минздравсоцразвития России

*Роль лучевой терапии в лечении опухолей головы и шеи возрастает, что связано как с тенденцией к органосохраняющему лечению, так и с потребностью в комбинированном и комплексном подходе в случае местно-распространенного рака. В то же время в клинической практике уже недостаточно только группового прогноза для определения адекватной тактики лечения пациентов и все большее значение приобретает индивидуальный подход к определению показаний для лучевой терапии. Несмотря на то что общепринятые клинические и морфологические показатели достаточно информативны при выборе адекватного локального и системного лечения, однако они являются недостаточно индивидуальными. Существует необходимость введения в практику новых предикторов эффективности лучевого лечения, позволяющих оптимизировать стратегию лечения и таким образом улучшить его результаты.*

К л ю ч е в ы е с л о в а : предикторы, химиолучевая терапия, опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак

PREDICTORS OF THE EFFICIENCY OF RADIATION/CHEMORADIATION TREATMENT FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK

A. R. Gevorgov, A. V. Boiko, L. E. Zavalishina, A. V. Chernichenko

Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia

*The role of radiotherapy in treating head and neck tumors is on the increase, which is associated with a tendency for organ-saving treatment and with a need for a combination and comprehensive approach in case of locally advanced cancer. At the same time, only group prediction is already insufficient in clinical practice to define adequate treatment for these patients; and an individual approach to defining indications for radiotherapy is increasingly*