

ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение)

А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.П. Поляков, Л.В. Болотина, Н.Н. Волченко,
И.В. Ребрикова, А.М. Лемешко, С.В. Шашков

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3

Контакты: Артем Рубенович Геворков dr.gevorkov@gmail.com

Цель исследования – на клиническом примере продемонстрировать сложность лечения рака ротоглотки с отрицательным результатом анализа на вирус папилломы человека (ВПЧ).

Материалы и методы. Пациент, 52 лет, в январе 2017 г. обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена с жалобами на боли в правых отделах ротоглотки с иррадиацией в правое ухо, а также на затруднения при глотании пищи и жидкости. Диагностирован рак ротоглотки IVA стадии (сT3N2bM0).

Результаты. Проведена химиолучевая терапия (ХЛТ), через 2 нед после окончания которой опухоль в области правой миндалины не определялась. Через 3 мес после завершения ХЛТ выполнена радикальная модифицированная лимфаденэктомия справа. При гистологическом исследовании в 3 лимфатических узлах (ЛУ) выявлены метастазы плоскоклеточного низкодифференцированного рака с выходом в подлежащую жировую клетчатку. В октябре 2017 г. гистологически подтвержден продолжающийся рост опухоли в области корня языка справа и наличие метастазов в ЛУ шеи слева (урT4aN2cM0). Проведена резекция нижней челюсти, языка, мягких тканей дна полости рта, ротоглотки справа с оформлением орофарингостомы, расширенная радикальная лимфаденэктомия на шее слева с удалением клетчатки шеи I–V уровней, пластика перемещенным кожно-мышечным пекторальным аутопериплантатом справа, наложена трахеостома. В марте 2018 г. выявлен продолжающийся рост опухоли в области надгортанника и дна полости рта. Выполнена ларингэктомия с резекцией ротоглотки и пластическим оформлением концевой трахеостомы. В июле 2018 г. гистологически подтвержден продолжающийся рост опухоли в области передней поверхности мягких тканей шеи. Проведено иссечение опухоли мягких тканей шеи с реконструктивно-пластическим компонентом. В октябре 2018 г. выявлено множественное метастатическое поражение обеих легких. Выполнена иммунотерапия. При позитронной эмиссионной томографии обнаружены очаги ткани с патологической метаболической активностью неопластического характера в области альвеолярного отростка нижней челюсти слева, мягких тканях шеи, множественных образованиях легких с обеих сторон, подмышечных ЛУ слева, ЛУ средостения. Решено продолжить иммунотерапию.

Заключение. ВПЧ-отрицательный орофарингеальный рак требует оптимизации алгоритма лечения и, возможно, применения более агрессивных методов, например увеличения доз ионизирующего излучения. Необходим пересмотр как общей тактики ведения больных (с переоценкой роли хирургического и химиотерапевтического компонентов лечения), так и рекомендованной стандартами схемы ХЛТ. Следует поставить вопрос о целесообразности планового оперативного вмешательства вне зависимости от эффекта лучевой терапии и о сокращении сроков наблюдения после ХЛТ.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак ротоглотки, вирус папилломы человека, химиолучевая терапия, хирургическое лечение, иммунотерапия

Для цитирования: Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П. и др. ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи 2019;9(2):71–80.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80

HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report)

A. R. Gevorkov, A. V. Boyko, A. P. Polyakov, L. V. Bolotina, N. N. Volchenko, I. V. Rebrikova, A. M. Lemeshko, S. V. Shashkov

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

The study objective is to demonstrate the difficulties associated with treatment of HPV-negative oropharyngeal cancer.

Material and methods. A 52-year-old male patient visited a doctor in P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute in January 2017 with complaints of pain in the right part of the oropharynx irradiating to the right ear and difficulties with swallowing food and liquids. The patient was diagnosed with stage IVA oropharyngeal cancer (cT3N2bM0).

Results. The patient underwent a course chemoradiotherapy (CRT); as a result, the tumor in the area of the right tonsil became indeterminate 2 weeks later. Three months after completing the course of CRT, the patient underwent modified radical right-sided lymph node dissection. Histological examination revealed metastases from poorly differentiated squamous cell carcinoma in 3 lymph nodes (LNs) with an invasion into adjacent adipose tissue. In October 2017, we received a histological confirmation of ongoing tumor growth in the area of the tongue root and LN metastases in the left side of the neck (ypT4aN2cM0). We performed resection of the mandible, tongue, soft tissues of the oral floor, and right side of the oropharynx with installation of an oropharyngeal stoma, extended radical left-sided neck lymphadenectomy with excision of soft tissues (levels I–V), defect repair using an autologous pectoral musculocutaneous flap, and tracheostomy. In March 2018, the patient was found to have continuing tumor growth in the area of the epiglottis and floor of the oral cavity. The patient underwent laryngectomy with oropharyngeal resection and end tracheostomy. In July 2018, we again received a histological confirmation of tumor growth in soft tissues of the anterior neck. We performed resection of the tumor and soft tissues with subsequent plastic reconstruction of the defect. In October 2018, the patient presented with multiple metastases in both lungs. He received a course of immune therapy. Positron emission tomography revealed neoplastic foci with pathological metabolic activity in the area of the alveolar process of the mandible (left side), soft tissues of the neck, lungs, left-sided axillary LNs, and mediastinal LNs. It was decided to continue immune therapy.

Conclusion. HPV-negative oropharyngeal cancer requires an optimized treatment algorithm and, possibly, more aggressive therapeutic measures, such as increased radiation doses. Both overall management strategy and recommended standard scheme of CRT should be revised; the role of surgical and chemotherapeutic components of treatment should also be reassessed. We believe that surgical intervention should be considered regardless of the effect of radiation therapy, while the duration of follow-up after CRT should be reduced.

Key words: squamous cell carcinoma of the oropharynx, human papilloma virus, chemoradiotherapy, surgical treatment, immunotherapy

For citation: Gevorkov A.R., Boyko A.V., Polyakov A.P. et al. HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(2):71–80.

Введение

Рак ротоглотки относится к наиболее часто встречающимся опухолям головы и шеи и занимает среди них особое место ввиду анатомо-функциональных и биологических особенностей. В 2018 г. в мире было зарегистрировано более 700 тыс. новых случаев злокачественных новообразований орофарингеальной области, из них 1/3 составили случаи рака ротоглотки [1]. Обращает на себя внимание неуклонный рост заболеваемости орофарингеальным раком, которая, по данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), увеличилась более чем на 20 % за 5 лет [2]. В России наблюдаются те же тенденции, что отражают как абсолютные цифры первичной заболеваемости (20 тыс. за 2017 г.), так и прирост показателя приблизительно на 3 % в год [3].

В последние десятилетия в мире все чаще диагностируются опухоли орофарингеальной зоны, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Их доля в общем числе опухолей орофарингеальной зоны в разных странах, проводивших исследования, варьирует от 20 до 90 % в зависимости от распространенности табакокурения и интенсивности употребления алкоголя [4]. Кроме того, доля ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротовой полости и глотки выше в странах с толерантным отношением к сексу. Можно с уверенностью сказать, что рост общей заболеваемости орофарингеальным раком достоверно связан с увеличением числа случаев ВПЧ-ассоциированного поражения глотки [5, 6].

Согласно последним данным, ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу, характеризующуюся

склонностью к регионарному метастазированию, как правило, при относительно небольшом размере первичной опухоли, а также высокой чувствительностью к лекарственной и лучевой терапии. Разграничение ВПЧ-ассоциированного и ВПЧ-отрицательного подтипов рака ротоглотки нашло свое отражение в 8-й версии классификации TNM Американского объединенного онкологического комитета (American Joint Committee on Cancer) [7], а также многочисленных исследованиях биологических и клинических особенностей каждого из них [8–10].

Особый интерес ВПЧ-ассоциированный подтип рака ротоглотки вызывает в связи с более благоприятным общим прогнозом и возможностью деэскалации лечения до менее агрессивных и более экономичных вариантов. ВПЧ-отрицательному раку ротоглотки при этом уделяется значительно меньше внимания. Однако в силу его агрессивности, высокой радио- и химиорезистентности, а также крайне неблагоприятного прогноза пациенты именно с этим подтипом особенно нуждаются в новых, современных вариантах лечения, а может, и в пересмотре всех алгоритмов их ведения.

В ходе поиска причин формирования резистентного к противоопухолевой терапии и склонного к инвазивному росту и метастазированию фенотипа рака ротоглотки было высказано предположение об особой роли экспрессии белка p16. Так, в p16-отрицательных опухолях в большом количестве выявлены беспорядочные ДНК-мутации, включая такие прогностически неблагоприятные, как мутации генов-онкосупрессоров *TP53* и *CDKN2* [11]. В частности, было установлено, что клетки злокачественных новообразований головы и шеи с мутацией *TP53* менее чувствительны к цисплатину —

основному агенту химиотерапии [12]. Сегодня экспрессия белка p16 считается надежным суррогатным маркером ВПЧ, что отражено в клинических рекомендациях.

В исследовании Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0129, продемонстрировано, что вне зависимости от схемы химиолучевой терапии (ХЛТ) 3-летняя общая выживаемость была ниже у больных с ВПЧ-отрицательным подтипом рака ротоглотки, чем у пациентов с ВПЧ-ассоциированным подтипом (46 и 79 % соответственно) [13]. Схожие результаты были получены в исследовании TAx 324, в котором после индукционной полихимиотерапии в режиме TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) и последующей ХЛТ с использованием цисплатина 5-летняя выживаемость у пациентов без ВПЧ также оказалась значительно ниже, чем при наличии ВПЧ (48 и 89 % соответственно) [14].

Первое специальное исследование с целью повышения эффективности ХЛТ ВПЧ-отрицательного рака ротоглотки – TRYHARD, в рамках которого к 2023 г. планируется оценить эффект добавления лапатиниба к схеме конкурентной ХЛТ с использованием цисплатина [15]. Однако в ранее опубликованной работе K.J. Harrington и соавт. указано, что добавление лапатиниба в качестве адъювантной терапии к ХЛТ не принесло клинически значимых результатов [16].

Возможно, решение вопроса о повышении эффективности лечения больных ВПЧ-отрицательным раком ротоглотки лежит в несколько иной плоскости. Нам представляется не менее, а может быть, и более важным пересмотр общей идеологии лечения пациентов этой категории. Например, хирургическое вмешательство после завершения ХЛТ у больных раком ротоглотки попадает в категорию «спасительной» хирургии и не рассматривается как 2-й этап лечения. Но если судить по клиническому опыту, у больных ВПЧ-отрицательным раком ротоглотки непосредственно после завершения курса ХЛТ нередко выявляют небольшую остаточную первичную опухоль и/или регионарные метастазы, которые, как предполагается в существующих рекомендациях, должны регрессировать в течение приблизительно 2 мес. Однако у некоторых больных наблюдается интенсивный рост опухоли через 1 мес и даже через несколько недель после завершения лучевого лечения. В таком случае, возможно, следует рассмотреть вариант комбинированного лечения с плановым выполнением операции на 2-м этапе. Кроме того, важность сокращения интервала между окончанием ХЛТ и оперативным вмешательством была показана С.П. Федотенко [17, 18] и О.А. Жарковым [18]. Общая выживаемость больных, оперированных в течение 1 мес после окончания ХЛТ, оказалась значительно выше, чем больных, оперированных в сроки от 3 до 6 мес. Медиана выживаемости в исследуемых группах составила 63,0 и 11,5 мес соответственно [17].

Таким образом, оптимизация подходов к лечению больных ВПЧ-отрицательным раком ротоглотки остается одной из актуальных проблем в современной онкологии, что и демонстрирует приведенное ниже клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 52 лет, считает себя больным с мая 2016 г., когда впервые заметил образование на шее справа. Получал симптоматическое лечение у отоларинголога по месту жительства, без эффекта. В связи с постепенным ростом образования в декабре 2016 г. обратился к хирургу, который в рамках обследования пунктировал образование. Однако при цитологическом исследовании признаков злокачественности выявлено не было. В январе 2017 г. пациент самостоятельно обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена.

В беседе пациент предъявлял жалобы на рост образования на шее справа, выраженные боли в правых отделах ротоглотки с иррадиацией в правое ухо, а также затруднения при глотании пищи и жидкости. В анамнезе стаж курения более 30 лет. При осмотре больного выявлено опухолевое поражение правой небной миндалины смешанного типа роста с переходом на переднюю и заднюю небную дужку, корень языка, размерами 3,5 × 4,5 см (рис. 1а). Опухолевое поражение не пересекало срединную линию. В верхней трети шеи справа выявлены множественные лимфатические узлы (ЛУ) размерами ≤ 2,5 см, плотные, ограниченно подвижные, слабо болезненные при пальпации. На шее слева очаговой патологии не обнаружено.

При ультразвуковом исследовании справа в подчелюстной области, а также по ходу сосудистого пучка до уровня средней трети шеи визуализирована цепочка измененных ЛУ (I–III групп) размерами ≤ 2,5 см. При цитологическом исследовании пунктата этих ЛУ верифицирован метастаз плоскоклеточного рака. Признаков выхода процесса за пределы капсулы ЛУ не выявлено. Имелись признаки гиперплазии ЛУ также в верхней трети шеи слева.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ): картина объемного образования в области правой заднебоковой стенки глотки размерами до 3,3 × 4,0 × 4,8 см с инвазией корня языка справа, интимным прилеганием к кортикальному слою внутренней поверхности тела нижней челюсти и медиальной крыловидной мышце, а также множественных метастатически измененных ЛУ в подчелюстной области и верхней трети шеи справа (рис. 1б).

При гистологическом исследовании биоптата опухоли правой небной миндалины выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак. Иммуногистохимическое исследование показало отсутствие экспрессии белка p16 в клетках опухоли.

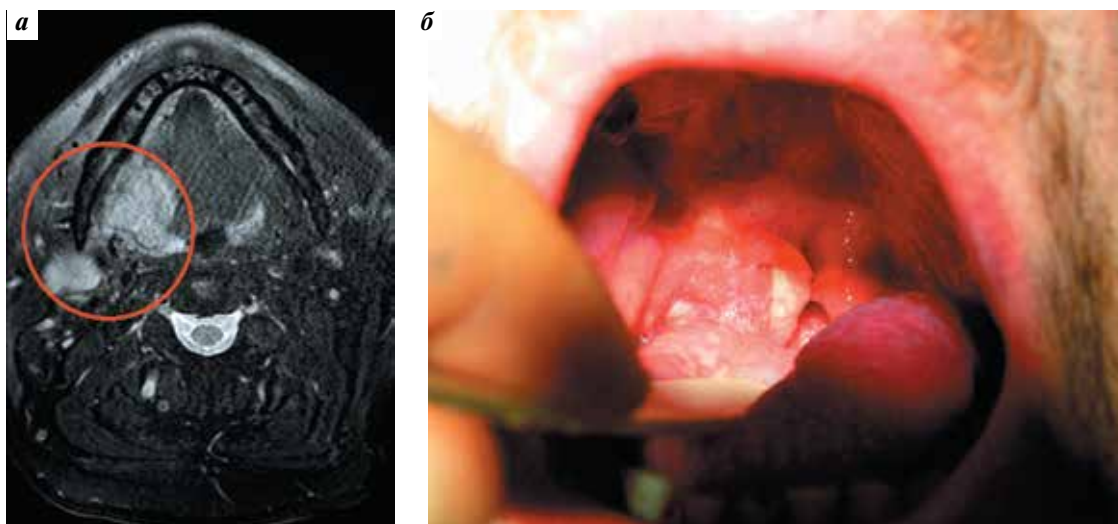


Рис. 1. Пациент К. с плоскоклеточным раком ротоглотки (сТ3N2bM0). Распространение опухолевого процесса до начала лечения: а – клиническая картина; б – магнитно-резонансная томография, горизонтальная проекция
Fig. 1. Patient K. with oropharyngeal squamous cell carcinoma (сТ3N2bM0). Tumor spread before treatment initiation: а – clinical manifestations; б – horizontal magnetic resonance image

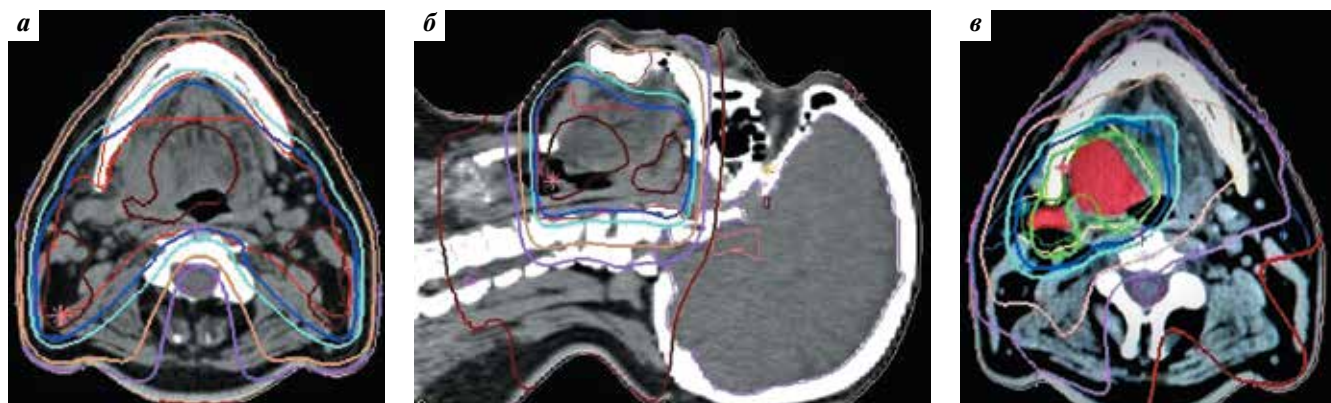


Рис. 2. Дозное распределение при лучевом терапевтическом воздействии на локорегионарную область ротоглотки, включая заглочные лимфатические узлы и коллекторы шеи I–V групп с обеих сторон: а, б – планируемый объем мишени низкого риска (при суммарной терапевтической дозе 50 Гр) в горизонтальной (а) и сагитальной (б) проекциях; в – планируемый объем мишени высокого риска (при суммарной терапевтической дозе 68 Гр) в горизонтальной проекции
Fig. 2. Dose distribution in radiotherapy for the locoregional area of the oropharynx, including the retropharyngeal lymph nodes and lymphatic collecting vessels of the neck (group I–V, both sides): а, б – planning target volume, low risk (with a total dose of 50 Gy) in horizontal (а) and sagittal (б) projections; в – planning target volume, high risk (with a total dose of 68 Gy) in horizontal projection

На основании результатов исследований диагностирован рак ротоглотки IVA стадии (сТ3N2bM0).

Тактика лечения обсуждена на междисциплинарном консилиуме с участием радиолога, хирурга и химиотерапевта, рекомендовано проведение одновременной ХЛТ.

С 27.02.2017 по 05.05.2017 пациент прошел курс одновременной ХЛТ. Суммарная очаговая доза облучения составила 68 Гр (рис. 2). Пациент принимал цисплатин 1 раз в 3 нед, суммарная доза 450 мг. В процессе терапии развилась выраженная лучевая реакция в виде мукозита III степени по шкале RTOG, что потребовало незапланированного перерыва в лечении на 19 сут.

При осмотре через 2 нед после окончания ХЛТ клинические признаки опухоли в области правой миндалины отсутствовали (рис. 3а). Сохранялись единичные увеличенные подвижные безболезненные ЛУ на шее справа диаметром $\leq 1,5$ см. При МРТ от 14.07.17 подтверждена резорбция первичной опухоли (рис. 3б). На шее с обеих сторон сохранялись увеличенные ЛУ (в верхней трети шеи справа на уровне бифуркации внутренней сонной артерии (ВСА) увеличенный ЛУ размерами 15×13 мм (ранее 27×24 мм), в средней трети шеи по ходу ВСА ЛУ размерами 10×11 мм (ранее 21×21 мм), в верхней трети шеи слева по ходу ВСА увеличенный ЛУ размерами 8×15 мм (ранее 14×18 мм)).

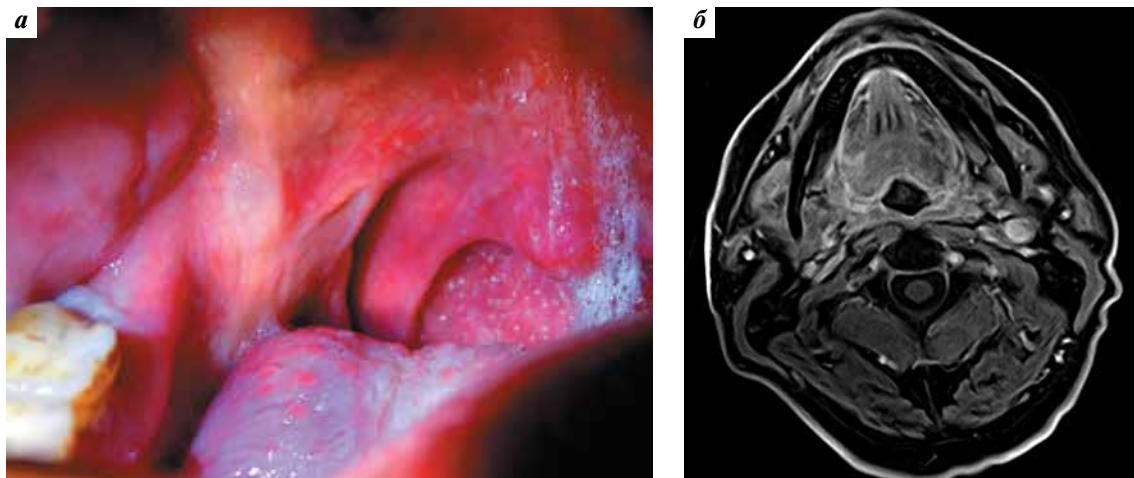


Рис. 3. Полная резорбция первичной опухоли на фоне химиолучевой терапии: а — клиническая картина; б — магнитно-резонансная томография, горизонтальная проекция

Fig. 3. Patient K. Complete resorption of the primary tumor in response to chemotherapy: a — clinical manifestations; б — horizontal magnetic resonance image

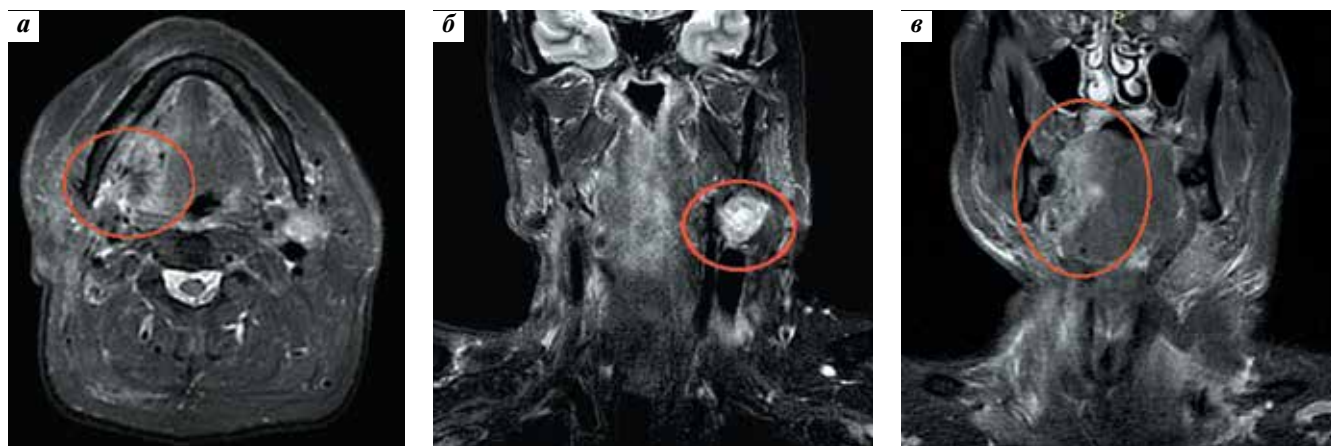


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография пациента К. (октябрь 2017 г.) в горизонтальной (а) и фронтальной (б, в) плоскостях. Продолжающийся рост опухоли в области корня языка справа, метастазы в лимфатических узлах шеи слева

Fig. 4. Horizontal (a) and frontal (б, в) magnetic resonance images of patient K. (October 2017). Continuing tumor growth in the area of the tongue root, lymph node metastases in the left side of the neck

Через 3 мес после завершения курса ХЛТ (09.08.2017) согласно решению консилиума в плановом порядке выполнена радикальная модифицированная лимфаденэктомия на шее справа с удалением клетчатки шеи I–V уровней.

При гистологическом исследовании в 3 из 27 удаленных ЛУ обнаружены метастазы плоскоклеточного низкодифференцированного рака с участками фиброза, признаками лечебного патоморфоза II степени, с инвазией в капсулу ЛУ и выходом в подлежащую жировую клетчатку. При цитологическом исследовании соскоба из области первичной опухоли и пунктата ЛУ шеи слева выявлены соответственно клетки плоского эпителия и признаки гиперплазии. По решению консилиума рекомендовано динамическое наблюдение и контрольное обследование через 2 мес.

При контрольном обследовании в октябре 2017 г. гистологически подтвержден продолжающийся рост

опухоли в области корня языка справа и наличие метастазов в ЛУ шеи слева (урT4aN2cM0). При МРТ обнаружено объемное образование правой половины языка и мягких тканей подъязычной области справа размерами 12 × 20 мм, метастатически измененные ЛУ в верхней трети шеи слева (рис. 4).

Согласно решению консилиума 28.11.2017 выполнена резекция нижней челюсти, языка, мягких тканей дна полости рта, ротоглотки справа с формированием оррофарингостомы, расширенная радикальная лимфаденэктомия на шее слева с удалением клетчатки шеи I–V уровней, пластика перемещенным кожно-мышечным пекторальным аутоотрансплантатом справа, сформирована трахеостомия (рис. 5).

По данным гистологического исследования, опухоль представляет собой плоскоклеточный рак со слабой склонностью к ороговению, массивными очагами некроза,

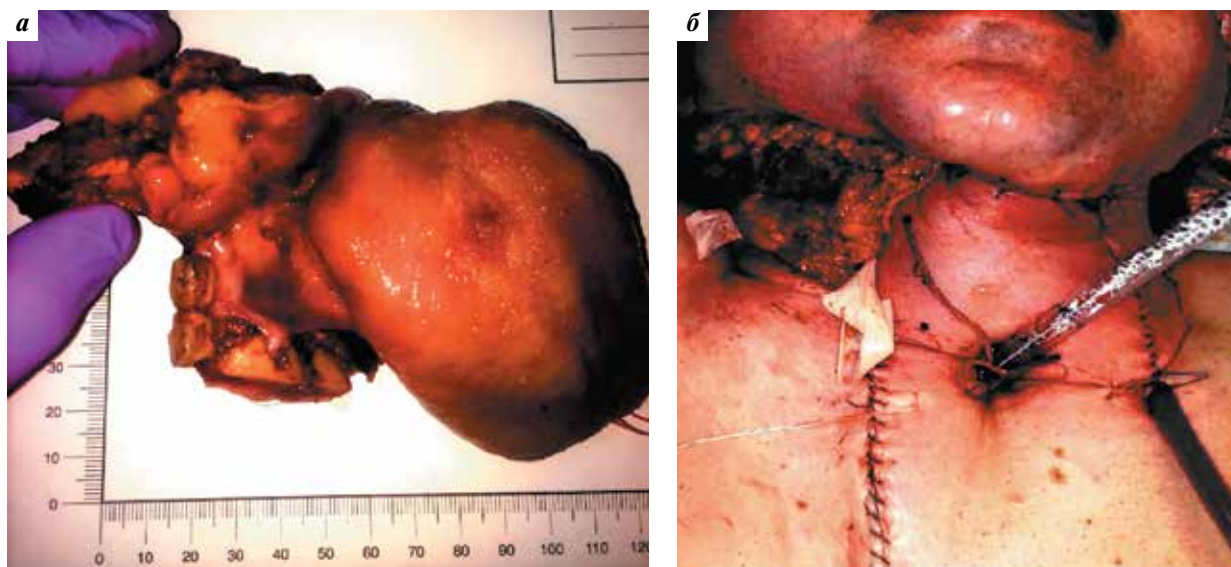


Рис. 5. Орофациальная резекция: а – макропрепарат; б – закрытие дефекта перемещенным кожно-мышечным пекторальным аутотрансплантатом
Fig. 5. Orofacial resection: a – gross specimen; б – closure of the defect with an autologous pectoral musculocutaneous flap

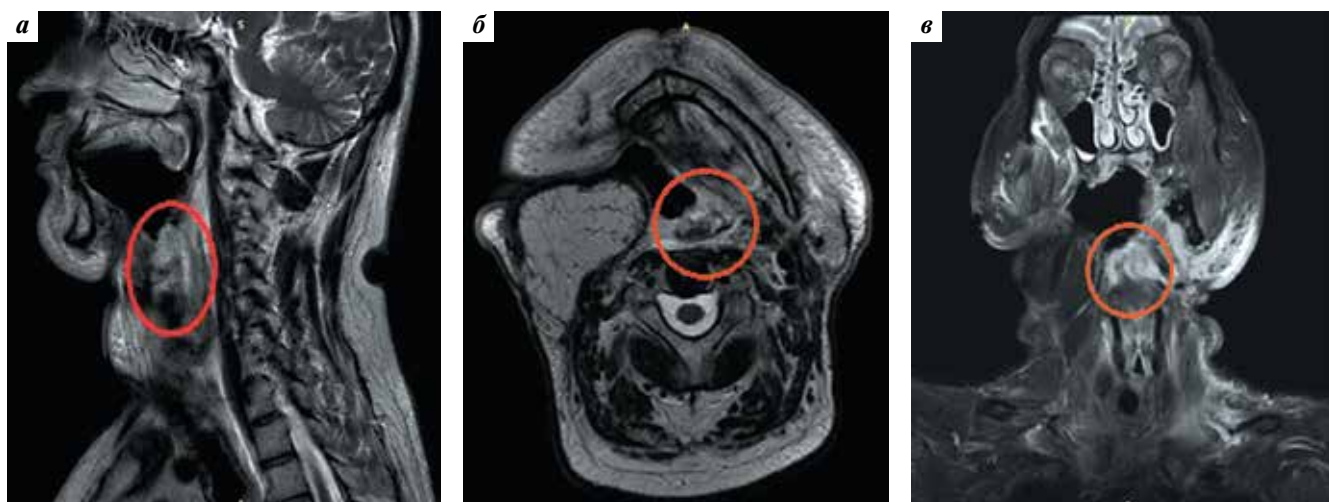


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография пациента К. (март 2018 г.) в сагиттальной (а), горизонтальной (б) и фронтальной (в) плоскостях. Продолжающийся рост опухоли в области надгортанника и дна полости рта
Fig. 6. Sagittal (a), horizontal (б), and frontal (в) magnetic resonance images of patient K. (March 2018). Continuing tumor growth in the area of the epiglottis and floor of the oral cavity

изъязвлением, опухолевыми эмболами в лимфоваскулярных щелях. Лечебный патоморфоз II степени. Опухоль инфильтрирует слизистую оболочку языка с вращением в собственные мышцы языка, мышцы дна полости рта, распространяется на слизистую оболочку альвеолярного отростка и ротоглотки. Края резекции без признаков опухолевого роста. В 1 из 10 исследованных ЛУ III группы – метастаз плоскоклеточного рака со слабой склонностью к орогошению, массивными очагами некроза, тотальным замещением лимфоидной ткани и выходом за пределы капсулы ЛУ, лечебный патоморфоз II степени. По решению консилиума рекомендовано динамическое наблюдение и контрольное обследование через 2 мес.

При контрольном обследовании в марте 2018 г. выявлен продолжающийся рост опухоли в области надгортанника и дна полости рта. При МРТ от 13.03.2017 в проекции дна полости рта слева от средней линии визуализирована зона (размерами 15 × 21 мм в аксиальной плоскости) с неравномерно утолщенными (≤5 мм) стенками (рис. 6).

При гистологическом исследовании биоптата образования в области основания надгортанника выявлен умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак.

По решению консилиума 27.03.2018 выполнена ларингэктомия с резекцией ротоглотки и пластическим формированием концевой трахеостомы (рис. 7).

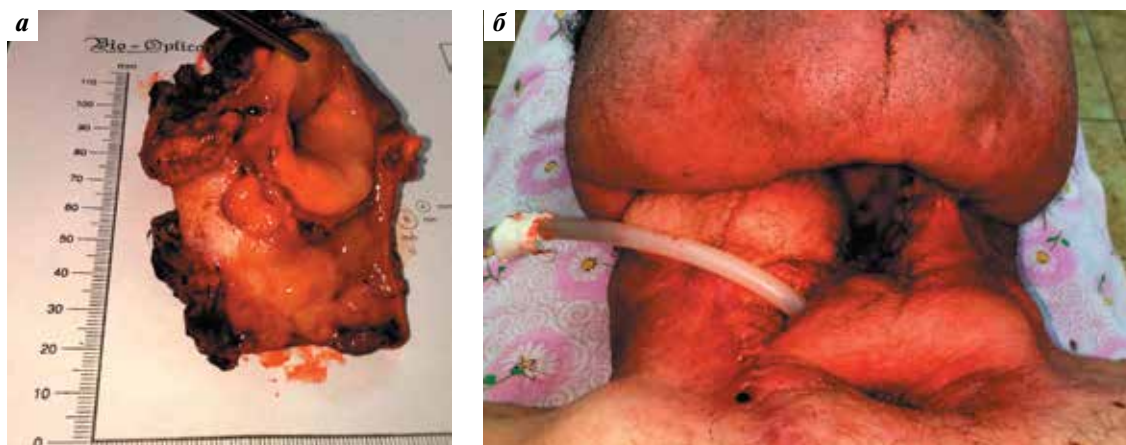


Рис. 7. Ларингэктомия с резекцией ротоглотки и пластическим формированием концевой трахеостомы: а – макропрепарат; б – внешний вид пациента на 15-е сутки после операции

Fig. 7. Laryngectomy with oropharyngeal resection and end tracheostomy: a – gross specimen; b – patient's appearance 15 days postoperatively

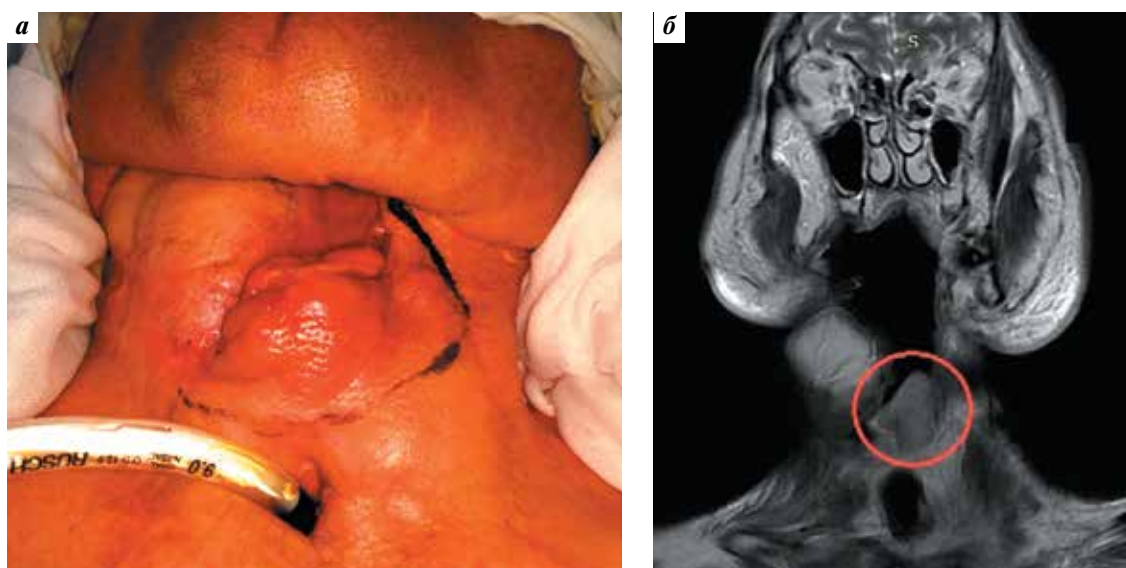


Рис. 8. Пациент К. Продолжающийся рост опухоли в области мягких тканей передней поверхности шеи: а – внешний вид; б – магнитно-резонансная томография, фронтальная проекция

Fig. 8. Patient K. Continuing tumor growth in the soft tissues of the anterior neck: a – appearance; б – frontal magnetic resonance image

По данным гистологического исследования, опухоль представляет собой плоскоклеточный рак, инфильтрирует слизистую оболочку ротоглотки, язычную поверхность надгортанника, врастает в скелетные мышцы корня языка, подрастает к надгортанному хрящу, имеются очаги эндолимфатической инвазии. Края резекции без признаков опухолевого роста. По решению консилиума рекомендовано динамическое наблюдение и контрольное обследование через 2 мес.

При контрольном обследовании в июле 2018 г. гистологически подтвержден продолжающийся рост опухоли в области мягких тканей передней поверхности шеи (рис. 8). По данным гистологического исследования биоптата образования мягких тканей шеи выявлен выраженный инфильтративный рост плоскоклеточного рака.

По решению консилиума 20.08.2018 выполнено иссечение опухоли мягких тканей шеи с реконструктивно-пластическим компонентом.

По данным гистологического исследования, опухоль представляет собой плоскоклеточный рак с изъязвлением поверхности кожи, слизистой оболочки, стомы, врастанием в подлежащие мягкие ткани. Края резекции без признаков опухолевого роста. По решению консилиума рекомендовано динамическое наблюдение и контрольное обследование через 2 мес.

При контрольном обследовании в октябре 2018 г. выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде множественного метастатического поражения обоих легких. По решению консилиума проведена иммунотерапия.

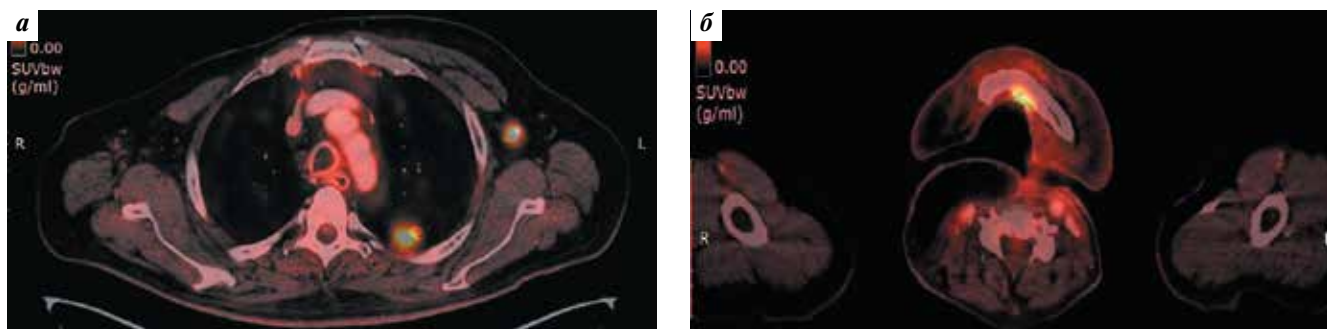


Рис. 9. Пациент К. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Очаги патологической метаболической активности: а – в области нижней челюсти; б – в легких, лимфатических узлах средостения, подмышечных лимфатических узлах слева
Fig. 9. Patient K. Positron emission tomography/computed tomography scan. Foci of pathological metabolic activity: a – in the mandibular area; б – in the lungs, mediastinal lymph nodes, and left axillary lymph nodes



Рис. 10. Пациент К. Продолжающийся рост опухоли (март 2019 г.): а – в области альвеолярного отростка нижней челюсти слева; б – в мягких тканях послеоперационной области переднего отдела шеи
Fig. 10. Patient K. Continuing tumor growth (March 2019): a – in the area of the alveolar process of the mandible (left side); б – in the soft tissues of the post-operative area (anterior neck)

В рамках контрольного обследования (позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (04.03.2019)) получены данные, свидетельствующие о наличии очагов ткани с патологической метаболической активностью неопластического характера в области альвеолярного отростка нижней челюсти слева, в мягких тканях шеи, во множественных образованиях легких с обеих сторон, в подмышечных ЛУ слева, в ЛУ средостения (рис. 9).

При клиническом осмотре также обнаружен продолжающийся рост опухоли в области альвеолярного отростка нижней челюсти слева и мягких тканях шеи (рис. 10).

С учетом клинической ситуации, в том числе характера течения заболевания и объема проведенного лечения, молодого возраста и удовлетворительного состояния пациента, решено продолжить иммунотерапию и повторить контрольное обследование. В настоящее время пациент получает вышеуказанную терапию.

Заключение

Существующие в настоящее время подходы к лечению больных раком ротоглотки нуждаются в существенном пересмотре. Стандарты лечения, предписывающие применение лучевой терапии либо одновременной ХЛТ в качестве основного метода, представляются полностью оправданными, если опираться на сводные статистические данные об эффективности и переносимости противоопухолевой терапии. Однако при дифференцированном анализе успешным оказывается консервативное лечение в основном ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки. Это позволяет усомниться в обоснованности существующих подходов к ведению пациентов с орофарингеальным раком.

При специальном рассмотрении результатов облучения пациентов с ВПЧ-отрицательным орофарингеальным раком возникают сомнения в оптимальности существующих стандартов лечения. Причем обсуждения требует как общая тактика ведения больных

(с переоценкой роли хирургического и химиотерапевтического компонентов лечения), так и рекомендованная стандартами схема ХЛТ. В частности, учитывая склонность первичной опухоли к быстрому возобновлению роста и появлению регионарных метастазов у этой категории больных, следует поставить вопрос о целесообразности выполнения планового оперативного вмешательства вне зависимости от клинического эффекта лучевой терапии или на 1-м этапе (с последующим адъювантным лечением). С другой стороны, возможно, оправданным будет проведение после ХЛТ в плановом порядке адъювантной лекарственной терапии.

Ввиду агрессивного течения ВПЧ-отрицательного рака ротоглотки следует обсудить возможность сокра-

щения сроков наблюдения после ХЛТ, без ожидания отдаленных эффектов облучения. При оценке результатов ХЛТ создается впечатление о недостаточности противоопухолевого эффекта и необходимости интенсификации терапии путем увеличения доз ионизирующего излучения и/или приема лекарственных препаратов по альтернативным схемам.

Таким образом, пациенты с ВПЧ-отрицательным орофарингеальным раком составляют особую группу больных с неблагоприятным прогнозом, нуждающуюся в оптимизации алгоритма лечения, применении наиболее современных и, возможно, более агрессивных методов консервативного и хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. (In Russ.)]. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
4. Applebaum K.M., Furniss C.S., Zeka A. et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(23): 1801–10. DOI: 10.1093/jnci/djm233.
5. Tsai S.C., Huang J.Y., Lin C. et al. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(7):e14436. DOI: 10.1097/MD.00000000000014436.
6. Farsi N.J., Rousseau M.C., Schlecht N. et al. Aetiological heterogeneity of head and neck squamous cell carcinomas: the role of human papillomavirus infections, smoking, and alcohol. *Carcinogenesis* 2017;38(12):1188–95. DOI: 10.1093/carcin/bgx106.
7. AJCC cancer staging manual. Ed. by M.B. Amin, S. Edge, F. Greene et al. 8th edn. Springer International Publishing, 2017. 1032 p.
8. Albers A.E., Qian X., Kaufmann A.M., Coords A. Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies potential new biologic subtype. *Sci Rep* 2017;7(1):16715. DOI: 10.1038/s41598-017-16918-w.
9. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Бодня В.Н. и др. Возможности терапии плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от молекулярных особенностей опухоли (обзор литературы). *Опухоли головы и шеи* 2017;7(3):66–73. [Stukan A.I., Murashko R.A., Bodnya V.N. et al. Treatment of head and neck squamous cell carcinoma according on the specific molecular features of the tumor (a literature review). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2017;7(3):66–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-66-73.
10. De Carvalho A.C., Melendes M.E., da Silva Sabato C. et al. Clinical and molecular characterization of surgically treated oropharynx squamous cell carcinoma samples. *Pathol Oncol Res* 2018 Aug 11. DOI: 10.1007/s12253-018-0462-0.
11. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129.
12. Bergamaschi D., Gasco M., Hiller L. et al. p53 polymorphism influences response in cancer chemotherapy via modulation of p73-dependent apoptosis. *Cancer Cell* 2003;3(4):387–402. DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00079-5.
13. Gillison M.L., Trotti A.M., Harris J. et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393(10166):40–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
14. Posner M.R., Lorch J.H., Goloubeva O. et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1071–7. DOI: 10.1093/annonc/mdr006.
15. Radiation Therapy Oncology Group. TRYHARD: Radiation therapy plus cisplatin with or without lapatinib in treating patients with head and neck cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01711658>.
16. Harrington K., Temam S., Mehanna H. et al. Postoperative adjuvant lapatinib and concurrent chemoradiotherapy followed by maintenance lapatinib monotherapy in high-risk patients with resected squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4202–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4370.
17. Fedotenko S.P. Salvage surgery after radical radiotherapy for oral cancer. *Otorinolaryngologie a Foniatrie* 2006; 55(3rd IFHNS World Congress):112.
18. 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):64–5. [Zharkov O.A., Fedotenko S.P., Alieva S.B. Surgical treatment of patients with cancer of the mucous membrane of the oral cavity after previously performed radiotherapy. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;(3):64–5. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Р. Геворков: проведение лечения, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.В. Бойко: анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.П. Поляков: проведение лечения, анализ полученных данных;

Л.В. Болотина: проведение лечения, анализ полученных данных;

Н.Н. Волченко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

И.В. Ребрикова: проведение лечения, получение данных для анализа;

А.М. Лемешко: проведение лечения, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.В. Шашков: проведение лечения, получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.R. Gevorkov: treatment, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Boyko: analysis of the obtained data, article writing;

A.P. Polyakov: treatment, analysis of the obtained data;

L.V. Bolotina: treatment, analysis of the obtained data;

N.N. Volchenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.V. Rebrikova: treatment, obtaining data for analysis;

A.M. Lemeshko: treatment, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S.V. Shashkov: treatment, obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Р. Геворков/A.R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

А.В. Бойко/A.V. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>

А.П. Поляков/A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>

Л.В. Болотина/L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Н.Н. Волченко/N.N. Volchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>

И.В. Ребрикова/I.V. Rebrikova: <https://orcid.org/0000-0002-7854-9824>

А.М. Лемешко/A.M. Lemeshko: <https://orcid.org/0000-0003-1101-1402>

С.В. Шашков/S.V. Shashkov: <https://orcid.org/0000-0002-1683-0434>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 19.03.2019. **Принята к публикации:** 08.05.2019.

Article received: 19.03.2019. **Accepted for publication:** 08.05.2019.