

В.А. Солодкий, Г.А. Паньшин, В.Ю. Петровский, Т.Р. Измайлов, В.А. Титова

Рак слизистой оболочки органов полости рта (рак языка, дна рта, нижней челюсти, щеки)/губы: современные терапевтические технологии

ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Цель — оценка эффективности трех вариантов лечения рака слизистой оболочки органов полости рта (язык, дно рта, щека, нижняя челюсть) и губы (ПР/губы). **Материалы и методы.** Лечили 100 больных рака ПР/губы: комбинированное лечение с операцией на первом этапе и послеоперационной конформной дистанционной лучевой терапией (КДЛТ) 50 Гр — 40 больных; сочетанная лучевая терапия (ЛТ) — КДЛТ и брахитерапия (БТ) — 40 пациентов; КДЛТ и фотодинамическая терапия (ФДТ) с лазерной гипертермией — 20 больных. Возраст пациентов варьировал от 26 до 90 лет; среди них было 55 мужчин и 45 женщин.

Результаты. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БВ) у пациентов с опухолями ПР /губы составила 88 и 73,3% соответственно с хорошим качеством жизни. 5-летняя ОВ составила для комбинированного метода лечения — 82,8%; сочетанной ЛТ — 94,4% и КДЛТ в сочетании с ФДТ и лазерной гипертермией — 83,3% ($p=0,561$). При опухолях ПР/губы I–II стадии 5-летняя ОВ достигала 94,4%; при III–IV стадии — снижалась до 73,1% с высоким уровнем статистической значимости $\chi^2=6,042$; $p=0,014$.

Выводы. Рак органов ПР/губы наиболее эффективно излечивается в I–II стадии заболевания при реализации хирургического этапа, предшествующего КДЛТ. КДЛТ с ФДТ и лазерной гипертермией эффективны при противопоказаниях для БТ. Определение предиктивных маркеров (ПМ) является перспективным направлением в оптимизации противоопухолевого лечения злокачественных новообразований ПР/губы.

Ключевые слова: рак полости рта/губы, конформная дистанционная лучевая терапия (КДЛТ), комбинированное лечение (хирургия, КДЛТ), брахитерапия (БТ), сочетанная лучевая терапия (КДЛТ, БТ), КДЛТ с ФДТ и лазерная гипертермия

Введение

Рак слизистой оболочки органов полости рта (язык, дно рта, альвеолярный отросток нижней

челюсти, щека) и красной каймы губ (ПР/губы) является наиболее частой патологией среди злокачественных новообразований головы и шеи. Предшественниками рака ПР/губы считаются хронические воспалительные/диспластические заболевания, механическая травма при протезировании зубов, курение, употребление алкоголя, инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ); хронический прикус слизистой оболочки щеки/языка; плохая гигиена слизистой ПР, а также употребление канцерогенных жевательных смесей [1, 2]. При стоматологических осмотрах удается диагностировать только 2,5% больных с опухолями полости рта 0–I стадии заболевания. Средний возраст больных мужского пола достигает 65 лет, а женского — 63 года с констатацией «омоложения» общего контингента пациентов с данными локализациями опухоли [1, 3, 4]. Частота рака органов ПР I–II стадии заболевания составляет всего 15,2%; в то время как пациенты с опухолями III–IV стадии приходят на первичную консультацию онколога более, чем в 70% случаев [5, 6]. Рост частоты первичного рака ПР/губы и поздняя выявляемость опухолей на момент первичного обращения обуславливают трудности, связанные с обеспечением необходимого уровня стойкого и длительного излечения даже в условиях проведения высоко затратных диагностических и лечебных мероприятий. Более 40% больных с опухолями ПР/губы, особенно раком корня языка и дна рта, характеризуются агрессивным инфильтративным ростом и ранним метастазированием в регионарные лимфатические узлы, а у половины из них диагностируют двухсторонние метастазы [6–8]. Несмотря на современные технологии комплексного лечения, обнаружение метастазов в лимфатических узлах шеи существенно снижает результаты лечения. У 30–60% больных с опухолями полости рта развиваются локо-региональные рецидивы, у 18% пациентов диагностируют отдаленные метастазы [6, 8, 9]. Пациенты моложе 50 лет после специального лечения переживают пятилетний срок наблюдения в 40% случаев, а улучшение результатов 5-летней общей выживаемости до 70% обусловлено применением различных схем полихимиотерапии

(ПХТ) [6, 9–12]. В связи с вирусно-бактериальной агрессией в настоящее время использование малоинвазивных роботизированных хирургических методов расширяет возможности органосохраняющего лечения локализованного рака органов РР/губы с применением технологий реконструктивной хирургии, эндопротезирования и биоинженерной пластики с адекватным использованием в различных сочетаниях ряда дополнительных физических методов воздействия на опухоль и метастазы — лазерной абляции, криотерапии, ультразвуковой деструкции и фотодинамической терапии с лазерной гипертермией [8, 9, 11, 13, 14]. Появление контингента пациентов раком РР/губы, переболевших вирусной инфекцией и имеющих, наряду с функциональными изменениями в легочной ткани и других органах, признаки снижения иммунитета, вновь требует анализа эффективности локальных методов, в том числе — конформной дистанционной лучевой терапии (КДЛТ), по показаниям в сочетании с контактной лучевой терапией (ЛТ)-брахитерапией (БТ) в условиях применения радиомодифицирующих агентов [7, 13, 15, 16] и индивидуализации программ полихимиотерапии (ПХТ) с использованием таргетных и иммунотерапевтических препаратов с новыми алгоритмами лечения [4, 7, 15, 17, 18]. Проведенными ранее Chen W.C., Reshetov I.V. и соавт. исследованиями было показано, что КДЛТ местно-распространенного рака РР/губы с суммарной очаговой дозой (СОД), эквивалентной (экв.) 50 Гр в сочетании с БТ источником ^{192}Ir (HDR) в режиме фракционирования разовой дозы (РОД) 3-6 Гр на первичную опухоль СОД 17 Гр обеспечивает локальный контроль при 5-летнем наблюдении у 57%; локо-региональный контроль — у 50% пациентов с общей выживаемостью до 47% и удовлетворяющим качеством жизни. При этом частота лучевых осложнений (ЛО) в виде мукозитов 3-й степени тяжести достигает 12%; остеомиелитов 1–3% [19]. Новые технологии КДЛТ (IMRT/VMAT) обеспечивают, по сравнению с традиционной КДЛТ, снижение частоты ЛО до 8% [4, 9, 18]. Опухоли органов полости рта характеризуются также проявлением ряда генетических и эпигенетических нарушений, определяющих их фенотип, а молекулярно-генетический анализ способствует поиску эффективной целенаправленной противоопухолевой терапии на основе определения «предиктивных маркеров» (ПМ). Взгляд на эти факторы, в свою очередь, направлен на определение предпочтений в выборе персонализированного метода лечения для определенных групп пациентов и объективную оценку прогноза заболевания, основываясь на исследовании, например, мутации *EGFRvIII*, хотя прогностиче-

ская значимость этого мутантного гена еще окончательно не изучена. Имеются данные об его использовании в качестве ПМ неинвазивного мониторинга опухолевого роста. Выявление мутаций в гене *EGFR* при злокачественных заболеваниях полости рта [2, 13, 20] представляется весьма привлекательным для рационального использования, например, таргетных препаратов с их способностью избирательно связываться непосредственно с клетками опухоли. Плоскоклеточный рак органов полости рта может характеризоваться гиперэкспрессией рецепторов к эпидермальному фактору роста (*EGFR*), а моноклональные антитела способны избирательно блокировать эти рецепторы. Поэтому вполне обоснованным следует считать клиническое применение таргетных препаратов — блокаторов *EGFR* [2, 15]. Среди современных терапевтических подходов констатировано, что такие препараты как цетуксимаб в комбинации с ПХТ первой линии лечения плоскоклеточного рака головы и шеи увеличивают показатели выживаемости. Медиана общей выживаемости без прогрессирования увеличивается после включения ПХТ в программы комплексного лечения до 5–5,6 мес против 3,3 мес. Вместе с тем, медиана общей выживаемости увеличивается при комбинации таргетных препаратов с ПХТ и ЛТ с 7,4 мес до 9,8–10,1 мес [13, 20] с увеличением, однако, рисков токсических осложнений. Поэтому в период вирусной агрессии оптимизация локального метода специального воздействия на опухоль в виде применения КДЛТ с использованием современной ускорительной техники и БТ с расширением показаний для неинвазивного аппликационного варианта ее использования в условиях высокой мощности дозы, безусловно оправдано [3, 4, 16, 21, 22]. Высокая эффективность современных технологий сочетанной ЛТ отмечена у больных с опухолями РР/губы, инфицированных ВПЧ, что в определенной мере характеризует высокую радиочувствительность плоскоклеточного рака органов РР/губы [1, 13]. Проведенные в нашем центре исследования подтверждают высокий терапевтический потенциал современной КДЛТ в лечении больных раком РР/губы и возможность ее использования с фотодинамической терапией (ФДТ) в условиях лазерной гипертермии, особенно, у пациентов с соматическими противопоказаниями для БТ при остаточной опухоли после КДЛТ. Сочетание КДЛТ с технологией ФДТ и лазерной гипертермии на остаточную опухоль стало возможным в связи с совершенствованием современных, в том числе, отечественных лазерных нанотехнологий и фотосенсибилизаторов с минимальными побочными свойствами и экономической рентабельностью, что позволило рекомендовать

технологии для практического здравоохранения [13, 19]. При этом ФДТ характеризуется высокой избирательностью локальной деструкции опухоли с возможностью многократного повторения курсов. Первичные опухоли и рецидивы рака органов ПР/губы продемонстрировали высокую избирательность повреждения под влиянием ФДТ с лазерной гипертермией, что делает привлекательным расширение диапазона их клинического использования в условиях химио-радиорезистентности. Выявленная в наших исследованиях четкая зависимость эффективности ФДТ с лазерной гипертермией от размеров и глубины инвазии опухоли позволяет определить условия рационального использования метода в комбинации с другими вариантами специального лечения — хирургического, лучевого и химиотерапевтического [5, 9, 11, 19, 21, 23]. В период вирусного инфицирования больших контингентов экономическая составляющая современных методов лечения злокачественных

опухолей — лучевого, комбинированного и комплексного, требует анализа ряда качественных характеристик опухолевого процесса, которые могут оказать независимое влияние на результаты лечения и его прогноз. Поэтому роль ПМ признается достаточно высокой с позиции индивидуализации лечения и прогнозирования эффективности лечения [2, 13, 15]. Определение ПМ сопряжено с финансовым обременением самих пациентов, так как онкологические больные не включены в алгоритм обязательного исследования определенных ПМ, влияющих на персонализированный выбор метода лечения. Настоящая работа направлена на оценку эффективности стандартизованных программ лечения ряда злокачественных опухолей ПР/губы. Целью исследования было определение практической значимости примененных программ комплексного лечения рака органов ПР/губы и критериев их индивидуализации для повышения эффективности лечения.

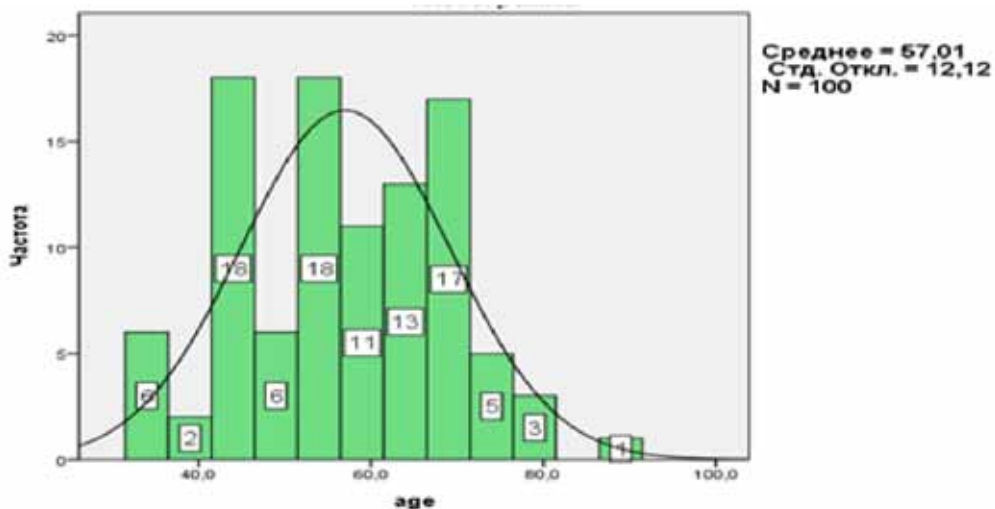


Рис. 1. Возраст больных раком полости рта (ПР)

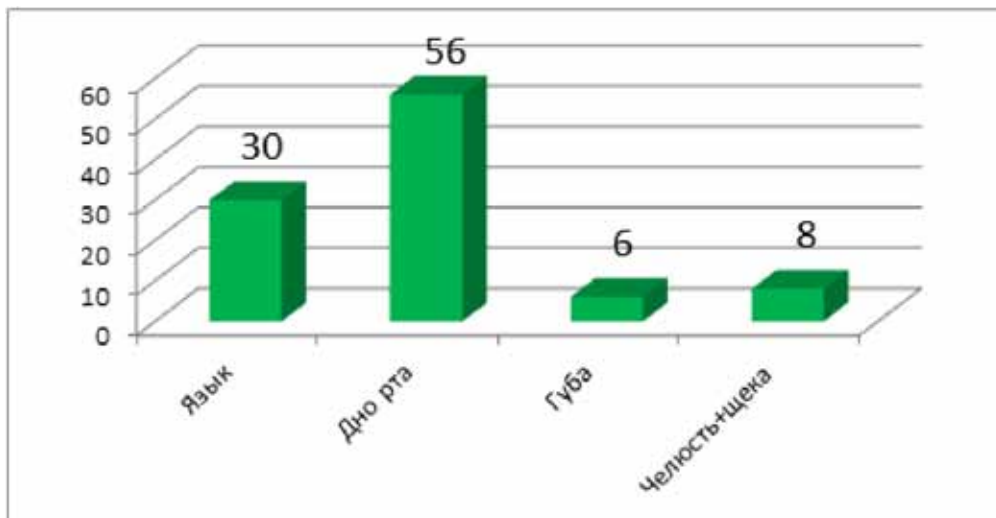


Рис. 2. Распределение больных раком ПР по локализации опухоли

Материалы и методы

В ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ с 1989 г. были разработаны и внедрены технологии комплексного и комбинированного лечения опухолей ПР/губы — радикальная сочетанная ЛТ, хирургическое лечение и послеоперационная КДЛТ; КДЛТ и ФДТ с лазерной гипертермией [3, 13, 17, 19, 22] и проведена оценка радиационного эффекта современными методами визуализации, рекомендуемыми для диагностики опухолей рассматриваемых локализаций [21]. За 2006–2020 г. было пролечено 100 больных раком ПР/губы с последующей оценкой клинической эффективности примененных согласно научным протоколам центра медицинских технологий.

Возраст пациентов с опухолями ПР/губы составлял от 26 до 90 лет. Констатирован рост частоты обнаружения в группе пациентов моложе 50 лет — 42 из 100 леченных (рис. 1).

Среди леченных было 55 мужчин и 45 женщин. В связи с отсутствием специализированного отделения «голова/шея» и произвольным поступлением пациентов на лечение сопоставление по возрастному и половому признакам не проводилось. Больные раком органов ПР/губы, оперированные в специализированных учреждениях Москвы и других городов России, были, в среднем, на 8 лет моложе больных, получивших органосохраняющее лучевое или комплексное лечение. Эти пациенты не имели соматических противопоказаний для хирургического лечения в объеме половинной резекции языка, двухсторонней лимфаденэктомии и, по показаниям, резекции ветви нижней челюсти. Пациентам, направленным на консервативное лечение, в операции было отказано в связи с сопутствующими заболеваниями, возрастом или местной распространенностью опухоли. У всех пациентов морфологически был подтвержден плоскоклеточный рак с различной степенью дифференцировки, в том числе низкодифференцированный рак был диагностирован у 3% больных. Распределение пациентов по локализациям рака ПР/губы представлено на рис. 2.

Рак языка был диагностирован у 30 больных (30%); рак дна полости рта — 56 (56%); рак губы — у 6 (6%); рак слизистой щеки и нижней челюсти — у 8 больных (8%). Опухоли I–II стадии заболевания были диагностированы у 69 больных (69%) и III–IV стадии — у 31 больного (31%). Морфологически у всех 100 леченных пациентов (100%) был подтвержден плоскоклеточный рак. Метастазы в лимфатические узлы шеи были диагностированы и подтверждены морфологически у 10 больных (10%). Комбинированный метод лечения с послеоперационной КДЛТ был реализован у 40 больных (1-я группа); радикальная органосохраняющая сочетанная ЛТ с КДЛТ и БТ — у 40 пациентов (2-я группа) и КДЛТ с ФДТ в условиях локальной лазерной гипертермии — у 20 больных (3-я группа). Группы не были подвергнуты рандомизированному анализу, так как в отсутствие специализированного отделения для лечения опухолей головы и шеи пациенты принимались в рамках свободной госпитализации по рекомендациям онкологов с обсуждением плана лечения на консилиуме специалистов центра — онколога, радиотерапевта и химиотерапевта.

Послеоперационная КДЛТ была проведена 40 больным раком ПР/губы первой группы через 3–5 недель после радикальных и субрадикальных операций на ЛУЭ-6 МэВ с использованием многолепесткового коллиматора и индивидуальных фиксирующих термомасок. После КТ/МРТ топометрического и индивидуального дозиметрического планирования, КДЛТ проводили в режиме фракционирования: РОД 2–3 Гр ежедневно; 5 фракций в неделю ($\alpha/\beta=10$) до СОД экв. 50 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. Всем больным первой группы по материалам ранее проведенных биопсий ретроспективно был проведен анализ мутационного статуса гена *EGFR*

и определены делеции *EGFRvIII* методом ПЦР в режиме реального времени. Из 40 анализированных образцов опухоли пациентов, подвергавшихся в дальнейшем КДЛТ, делеция *EGFRvIII* не была выявлена ни в одном случае [13]. Утверждение, что отсутствие мутаций в гене *EGFR* может рассматриваться в качестве фактора неблагоприятного прогноза для проведения лучевой терапии рака ПР/губы и неэффективности использования ряда таргетных препаратов, по нашему мнению, требует проведения целенаправленного исследования на большем клиническом материале в профильных стационарах с определением целесообразности выполнения на первом этапе — операции у больных с отсутствием мутаций в гене *EGFR* или достоверно подтвердить необходимость проведения более агрессивной программы лучевой терапии, что авторам не удалось решить в настоящей работе, но следовало бы считать целесообразным в дальнейшем для получения доказательств достоверности положения о неблагоприятном прогнозе применения лучевой терапии или таргетных препаратов у пациентов с отрицательными результатами данного вида молекулярно-генетического исследования.

Органосохраняющей сочетанной ЛТ подлежали больные второй группы (40 пациентов) с соматическими противопоказаниями к хирургическому лечению. «Предлучевая подготовка» включала КТ/МРТ-планирование дистанционного и внутритканевого компонентов с введением КТ/МРТ — совместимых эндостатических/апликационных устройств. Дозиметрическое сопровождение было осуществлено с использованием программ 3D-планирования для обеспечения адекватного терапевтического распределения разовой терапевтической дозы с приоритетной защитой нормальных органов и тканей (спинной мозг, костная ткань челюстей). На I этапе после КТ/МРТ топометрического и индивидуального дозиметрического планирования больным этой группы также проводили КДЛТ на ЛУЭ-6 МэВ с облучением аналогичного объема тканей с использованием многолепесткового коллиматора и индивидуальных фиксирующих термомасок. Режим фракционирования на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования составлял: 2–3 Гр (ежедневно, 5 раз в неделю), однако, до меньшей СОД, экв. 46 Гр. После элиминации острых явлений мукозита на II этапе сочетанной ЛТ выполняли внутритканевую или аппликационную БТ. Специально для БТ опухолей слизистой оболочки дна рта и альвеолярного отростка нижней челюсти была разработана методика изготовления индивидуальных аппликационных систем — «моулдов» (mould) из стоматологических материалов [22]. БТ проводили на аппарате с программируемым автоматическим перемещением малогабаритного источника ионизирующего излучения ^{192}Ir с высокой мощностью дозы с радиационным воздействием на остаточную первичную опухоль, которую включали в объем облучения по значению РОД. Режим фракционирования 2–3 Гр дважды в сутки с интервалом 4 ч (суточная доза 4–6 Гр) 5 раз в неделю до СОД за курс БТ экв. 30 Гр. Терапевтический мониторинг эффекта лучевой терапии проводили после достижения суммарных доз 30 Гр и 70 Гр по визуальному контролю состояния опухоли, определению линейных размеров, объема первичной и остаточной опухоли, лимфатических узлов шеи по данным УЗИ/КТ (RECIST 1.1).

КДЛТ в сочетании с ФДТ и лазерной гипертермией была реализована 20 больным третьей группы при противопоказаниях к БТ. Этим 20 больным с местно-распространенным раком органов ПР/губы II–III стадии и пациентам с метастазами в лимфатические узлы шеи до первого этапа специального лучевого лечения с целью уменьшения объема первичной опухоли, а также — элиминации очагов лимфогенной диссеминации и снижения митотической активности опухолевых клеток по рекомендациям районных онкологов была проведена ПХТ в рамках принятых ранее

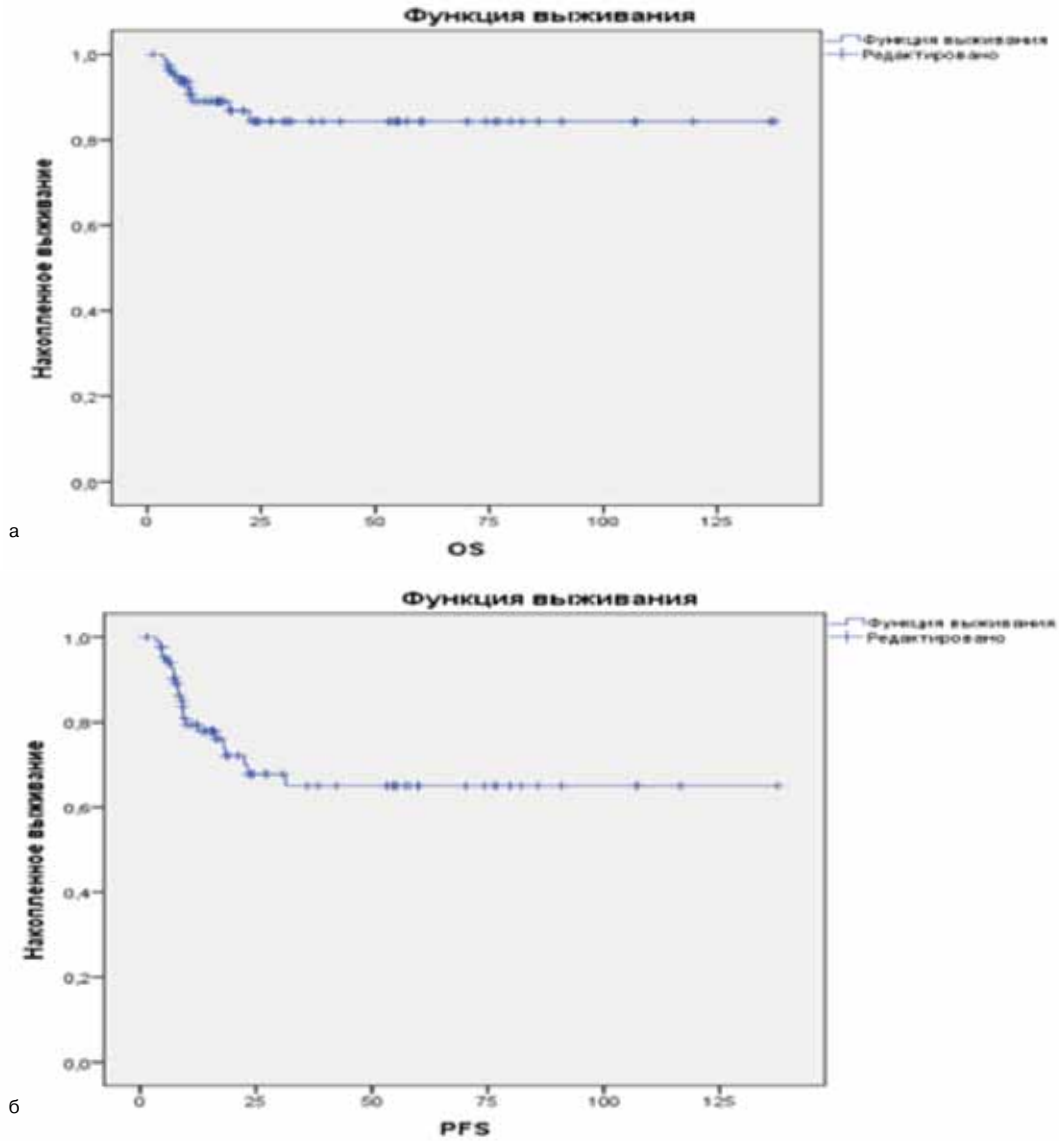


Рис. 3. Общая выживаемость $OB(OS)$ 100 больных раком ПР в трех группах пациентов независимо от метода лечения (а); безрецидивная выживаемость (БВ)(PFS) 100 больных раком ПР в трех группах пациентов независимо от метода лечения (б)

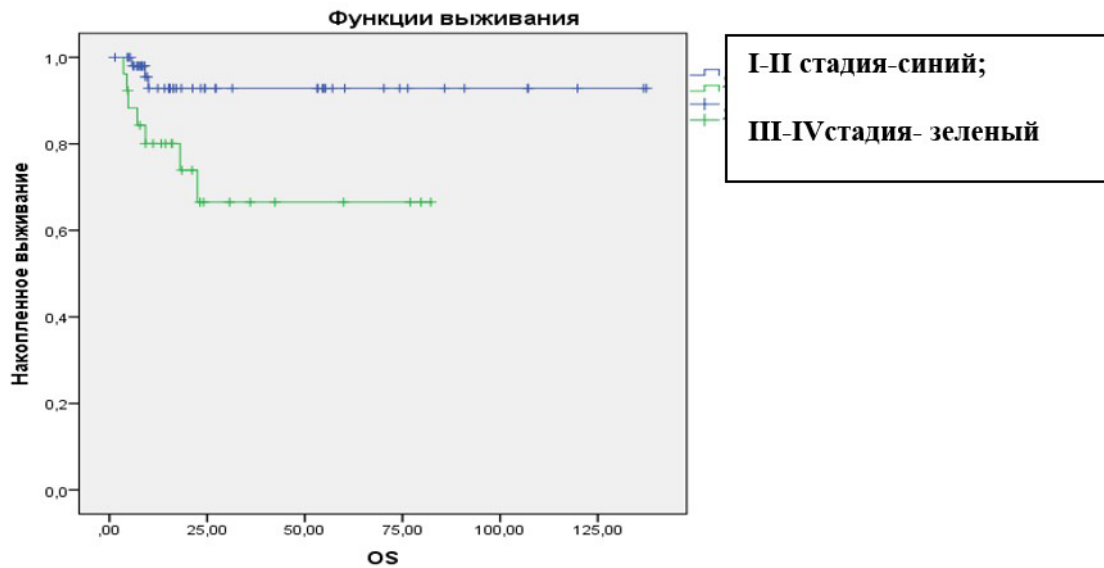


Рис. 4. Общая выживаемость 100 больных раком ПР 1–3-й группы в зависимости от стадии заболевания

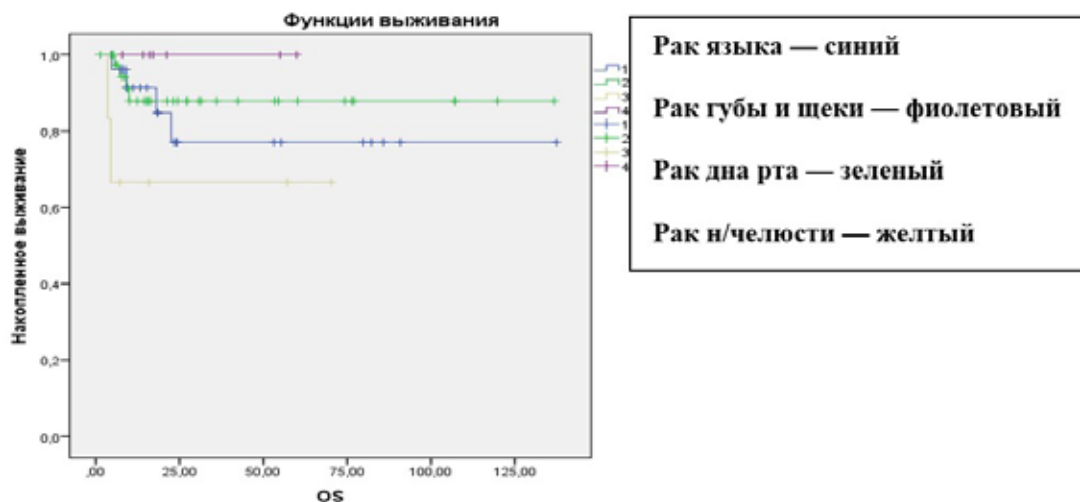


Рис. 5. Общая выживаемость больных раком ПР 1-3-й группы в зависимости от локализации первичной опухоли

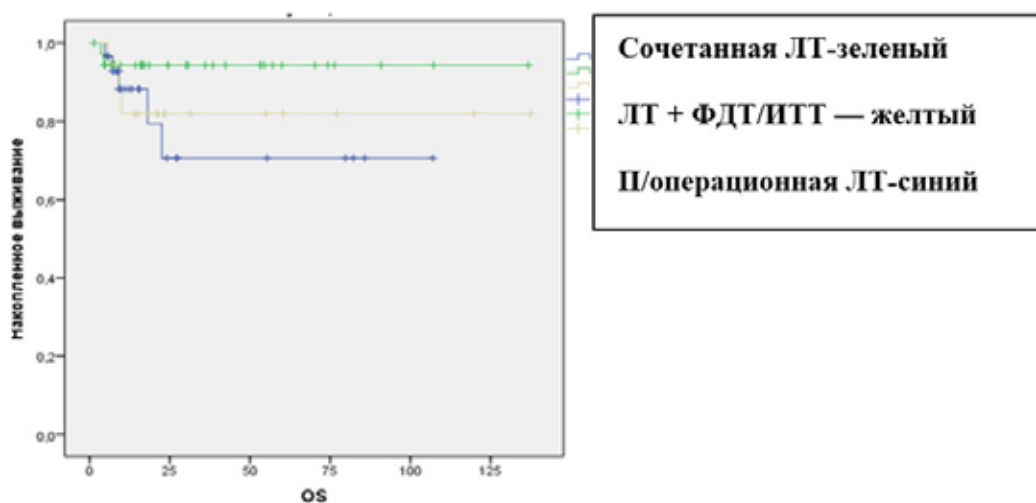


Рис. 6. Общая выживаемость больных раком ПР 1-3-й группы в зависимости от метода лечения

стандартных схем по выписным документам: 5-фторурацил внутривенно в дозе 750–500 мг/м² в 1–5-й дни. На следующий день после последнего введения 5-фторурацила на фоне гипергидратации и форсированного диуреза внутривенно капельно вводили препарат карбоплатин АUC 5. Первый этап многокомпонентной программы специального лечения третьей группы больных включал «предлучевую подготовку» (изготовление индивидуальных фиксирующих термомасок, КТ/МРТ топометрию, индивидуальное 3D дозиметрическое планирование на планирующей системе «Plato-Opcentra»; верификацию планов лучевого лечения). КДЛТ проводили на первичную опухоль и лимфатические узлы шеи (подчелюстные, подбородочные и верхней трети шеи) на ЛУЭ 6 МэВ на 7–10-й день после окончания ПХТ. Использовали два режима облучения: классическое фракционирование ежедневной РОД 2 Гр (5 раз в неделю) и среднее фракционирование РОД 3 Гр (5 раз в неделю). Первичный объем опухоли получал СОД экв. 38–40 Гр; зона субклинического распространения опухоли — СОД экв. 36–38 Гр; регионарные лимфатические узлы — СОД экв. 30–36 Гр. Второй этап специального лечения у больных третьей группы включал ФДТ в самостоятельном варианте при солитарных остаточных очагах опухолевого роста линейными размерами до 10 мм и глубиной менее 3 мм или ФДТ в сочетании с лазерной гипертермией вплоть до окончательной элиминации опухоли. ФДТ с лазерной гипертермией проводили на 14–20 день после окончания

КДЛТ. После сеанса ФДТ с лазерной гипертермией развивались фотохимические реакции с последующим разрушением опухоли и замещением ее соединительной тканью, и формированием рубца. В качестве источника лазерного излучения применили отечественный полупроводниковый аппарат «Лазон-ФТ» [13].

Результаты и обсуждение

5-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БВ) у всех 100 пациентов, леченных в центре с опухолями ПР/губы различной локализации составила 88% и 73,3% соответственно (рис. 3, а, б) с хорошим качеством жизни, что можно считать вполне удовлетворительным результатом, учитывая тот факт, что треть из них имела местно-распространенные формы заболевания, в том числе с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (10 больных).

Проводя сравнительную оценку 5-летней ОВ у пациентов раком ПР/губы трех групп в зависимости от стадии заболевания констатировали,

что при опухолях I–II стадии она составила 94,4%, а при опухолях III–IV стадии — снижалась до 73,1% с высоким уровнем статистической значимости, $\chi^2=6,042$, $p=0,014$ (рис. 4).

При этом анализ выживаемости больных раком ПР/губы в зависимости от локализации опухоли показал, что 5-летняя ОВ достигала при раке языка 85,2%; раке дна полости рта — 90%; раке нижней челюсти — 66,7%, раке щеки и нижней губы — 100% с уровнем значимости по Breslow (Generalized Wilcoxon), $p=0,065$ (рис. 5).

В зависимости от метода лечения 5-летняя ОВ больных раком ПР/губы составила для комбинированного лечения с послеоперационной КДЛТ — 82,8%, сочетанной ЛТ 94,4% и КДЛТ с ФДТ и лазерной гипертермией — 83,3%. Наилучшие показатели продемонстрировал органосохраняющий метод сочетанной ЛТ без статистически достоверных различий ($\chi^2=1,156$, $p=0,561$) с другими предложенными технологиями лечения больных раком органов ПР/губы -комбинированным методом (хирургия + КДЛТ) и КДЛТ в сочетании с ФДТ+лазерная гипертермия (рис. 6).

Выводы

Проведенная в условиях радиотерапевтической клиники работа с тремя независимыми вариантами лечения не рандомизированных групп пациентов позволяет констатировать, что КДЛТ в рамках органосохраняющего лечения рака органов ПР/губы (преобладал рак языка и дна рта — 86 больных) I–III стадии в сочетании с ПХТ гарантирует приемлемые для местно-распространенных форм опухолей результаты лечения у 83,3% больных с удовлетворяющим качеством жизни. Сочетание КДЛТ с ФДТ и лазерной гипертермией возможно и целесообразно применять у пациентов с противопоказаниями для БТ. Рак органов ПР/губы наиболее эффективно излечивается в I–II стадии заболевания при первоначальной реализации хирургического этапа, предшествующего КДЛТ. Определение ПМ является перспективным направлением в оптимизации противоопухолевого лечения злокачественных новообразований рака ПР/губы.

Вклад авторов:

Солодкий В.А., Титова В.А. — концепция и дизайн;

Петровский В.Ю. — сбор и обработка материала;

Измайлов Т.Р., Петровский В.Ю. — статистическая обработка данных;

Титова В.А. — написание текста;

Паньшин Г.А. — редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furniss CS. Human papillomavirus 6 seropositivity is associated with risk of head and neck squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol use // *Annals of Oncology*. 2009;20(3):534–541. doi:10.1093/annonc/mdn643
2. Na Im H, Kang HJ, Cho SY et al. EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil // *Eur. Journ. Cancer*. 2007;43(3):520–526. doi:10.1016/j.ejca.2006.09.025
3. Титова В.А. Рак орофарингеальной области — требуется ли смена приоритетов в условиях интенсивной системной бактериально-вирусного воздействия // *Голова и шея*. 2020;8(3):76–79 [Titova V.A. Cancer of the oropharyngeal region - is a change of priorities required in conditions of intensive systemic bacterial-viral exposure // *Head and neck. Russian Journal*. 2020;8(3):76–79 (In Russ.)]. doi:10.25792/HN.2020.8.3.76-79
4. Lindholm P, Valavaara R. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and radical surgery in advanced head and neck cancer: prospective phase II study // *Radiother.Oncol*. 2006;78(2):146–151. doi:10.1016/j.radonc.2005.11.002
5. Кoryтова Л.И., Сокурено В.П., Масленникова А.В. Современные тенденции в терапии местно-распространенного рака ротоглотки и полости рта. СПб.: Фолиант, 2011 [Korytova LI, Sokurenko VP, Maslennikova AV. Modern trends in the treatment of locally advanced cancer of the oropharynx and oral cavity. Spb.: Foliant, 2011 (In Russ.)].
6. Кропотов М.А., Епихина А.В. Хирургические аспекты лечения рака ротоглотки // *Опухоли головы и шеи*. 2011(2):5–14 [Kropotov MA, Epikhina AV. Surgical aspects of the treatment of oropharyngeal cancer // *Head and Neck tumors*. 2011(2):5–13 (In Russ.)]. eLIBRARY ID:16542634
7. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области // *Опухоли головы и шеи*. 2016(3):12–21 [Gevorkov AR, Boiko AV, Bolotina LV, Shashkov SV. Basic principles of management of patients with mucositis and dermatitis in radiation treatment with drug modification of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region // *Head and Neck tumors*. 2016(3):12–21 (In Russ.)]. doi:org/10.17650/2222-1468-2016-6-3-12-21
8. Решетов И.В., Каприн А.Д., Ратушный М.В. и др. Микрохирургическая реконструкция тканей головы и шеи висцеральными аутографтами, сформированными из мини-доступа // *Опухоли головы и шеи*. 2015(2):14–19 [Reshetov IV, Kaprin AD, Ratushnyi MV et al. Microsurgical reconstruction of head and neck tissues with visceral autografts formed from mini-access

- // Head and Neck tumors. 2015(2):14–19 (In Russ.]. doi:10.17650/2222-1468-2015-5-2-14-19
9. Setton J, Caria N, Romanyshyn J et al. 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;82(1):291–298. doi:10.1001/jamaoto.2013.5892
 10. Романов И.С., Гельфанд И.М., Удинцов Д.Б. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта // *Опухоли головы и шеи.* 2016;6(1):43–45 [Romanov IS, Gel'fand IM, Udintsov DB. Tactics of treatment of localized forms of cancer of the oral mucosa // *Head and Neck tumors.* 2016;6(1):43–45 (In Russ.]. doi:10.17650/2222-1468-2016-6-1-43-45
 11. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р. и др. Комбинированное лечение местно-распространенного рака гортани и гортаноглотки с применением локальной гипертермии // *Сибирский онкологический журнал.* 2015(6):13–18 [Choinzonov EL, Startseva ZhA, Mukhamedov MR et al. Combined treatment of locally advanced cancer of the larynx and hypolarynx with the use of local hyperthermia // *Siberian Journal of Oncology.* 2015(6):13–18 (In Russ.]. eLIBRARY ID:25055718
 12. Worden FP et al. Efficacy of induction selection chemotherapy vs primary surgery for patients with advanced oral cavity carcinoma // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(2):134–142. doi:10.1001/jamaoto.2013.5892
 13. Титова В.А., Снигирева Г.П., Петровский В.Ю., Телышева Е.Н. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта // *Сибирский онкологический журнал.* 2016;15(5):47–54 [Titova VA, Snigireva GP, Petrovskiy VYu, Telysheva EN. Modern approaches to radiation treatment of oral tumors // *Siberian Journal of Oncology.* 2016;15(5):47–54 (In Russ.]. doi:10.21294/1814-4861-2016-15-5-47-54
 14. Reshetov IV, Sukortseva NS et al. The robotically-assisted oropharyngeal resection // *Vestn Otorinolaringol.* 2018;83(5):36–39. doi:10.17116/otorino.20188305136
 15. Бойко А.В., Болотина Л.В., Черниченко А.В. и др. Первый опыт лучевой терапии рака орофарингеальной зоны с радиомодификацией цетуксимабом и цисплатином // *Современная онкология.* 2010;12(2):26–31 [Boiko AV, Bolotina LV, Chernichenko AV et al. The first experience of radiation therapy of cancer of the oropharyngeal zone with radiomodification with cetuximab and cisplatin // *Journal of Modern Oncology.* 2010;12(2):26–31 (In Russ.]. doi: modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26811
 16. Johnson K. Brachytherapy Boost an Opinion for Base of Tongue Cancer. www.medscape.com/news/2013/803037
 17. Замятин О.А., Петровский В.Ю., Вахрамова М.П. и др. Сочетанная лучевая терапия рака языка II–IV стадии в условиях локальной радиомодификации 5-фторурацилом. *Российский онкологический журнал.* 2004(1):17–21 [Zamyatin OA, Petrovskiy VYu, Vakhramova MP. et al. Combined radiation therapy of tongue cancer stage II–IV in conditions of local radiomodification with 5-fluorouracil. *Russian Oncology Journal.* 2004(1):17–21 (In Russ.]. eLIBRARY ID:17089502
 18. Chen WC. Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity // *Journ. Oral Oncology.* 2009;45: 505–510. PMID:1880547 doi:10.1016/j.oraloncology.2008.07.002
 19. Titova VA, Charchenko NV, Petrovskiy VY et al. Photodynamic therapy and local interstitial thermotherapy in organ-preserve multimodal treatment of primary and recurrent oral cancer // *Intern. J. Brachytherapy.* 2008;7(2):158. doi:10.1016/j.brachy.2008.02.432
 20. Bahassiel M, Ya-Qin Li, Wise-Draper TM et al. 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;49(10):2345–55 doi:10.1016/j.ejca.2013.03.005
 21. Смирнов В.П., Полихов С.А., Крылова Т.А. и др. Отечественные инновационные медико-технологические возможности дистанционной лучевой терапии и брахитерапии злокачественных опухолей // *Медицинская физика.* 2021;89(1):94–98 [Smirnov VP, Polikhov SA, Krylova TA et al. Domestic innovative medical and technological possibilities of remote radiation therapy and brachytherapy of malignant tumors // *Medical Physics.* 2021;89(1):94–98 (In Russ.].
 22. Титова В.А., Аванесов А.М., Петровский В.Ю. и др. Возможности оптимизации контактной лучевой терапии злокачественных опухолей с использованием индивидуальных фиксирующих систем из современных стоматологических масс. Труды НК РУДН МО РФ, апрель 2014 г [Titova VA, Avanesov AM, Petrovskiy VYu et al. Possibilities of optimization of contact radiation therapy of malignant tumors using individual fixing systems from modern dental masses. *Trudy HK RUDN MO RF. april' 2014 g* (In Russ.].
 23. 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 [Brzhezovskii VZh, Lyubaev VL, Khasanov RA. The choice of treatment tactics for squamous cell carcinoma of the oral mucosa and oropharynx // *Siberian Journal of Oncology.* 2010(3):58–59 (In Russ.]. eLIBRARY ID:15138780

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

*V.A. Solodkiy, G.A. Panshin, V.Y. Petrovskiy,
T.R. Ismailov, V.A. Titova*

Cancer of the oral mucosa (cancer of the tongue, floor of mouth, lower jaw, cheek)/lip: modern therapeutic technologies

Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Purpose. Evaluation of the effectiveness of three treatment options for cancer oral mucosa (cancer of the tongue and floor of mouth, cheek, lower jaw)/lip (OC/lip).

Materials and methods. Treated 100 patients with OC/lip: combined treatment with surgery at the first stage and postoperative conformal external beam radiation therapy (EBRT) of 50 Gy — 40 patients; combined conformal EBRT and brachytherapy (BT HDR) — 40 patients; EBRT and photodynamic

therapy (PDT) with intensive laser hyperthermia — 20 patients. The age of the patients ranged from 26 to 90 years; among them were 55 men and 45 women.

Results. Five-year overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) in patients with tumors of various localization was 88% and 73.3% respectively with a good quality of life. Five-year OS was for combined method of treatment — 82.8%; combined EBRT and brachytherapy — 94.4% and EBRT in combination with PDT and laser hyperthermia — 83.3% ($p=0,561$). With tumors of stage I–II, the five-year OS was 94.4% and III–IV stage — decreased to 73.1% with a high level of statistical significance of the $\chi^2=6.042$, $p=0.014$.

Conclusions. OC and lip cancer is most effectively cured in the I–II stage of the disease with the initial implementation of the surgical stage preceding EBRT. EBRT with photodynamic therapy and laser hyperthermia is effective for contraindications for patients to brachytherapy. The determination of PM (predictive markers) is a promising direction in optimizing the antitumor treatment of malignant neoplasms of OC/lip.

Key words: oral cancer/lip, external beam radiotherapy (EBRT), brachytherapy (BT), combined treatment (surgery, EBRT), combined EBRT with BT, EBRT and PDT with laser hyperthermia