Министерство здравоохранения РФ

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»

Кафедра оториноларингологии и иммунологии

Назофарингеальная карцинома

реферат

Выполнил:

студент 501 группы

Кутихин А.Г.

Кемерово-2012

Эпидемиология и этиология

Назофарингеальная (носоглоточная) карцинома является достаточно редкой злокачественной опухолью с частотой 0.5-2 на 100 000 населения в Европе и США. В то же время это заболевание эндемично для Южного Китая (частота 25 на 100 000 населения). Кроме того, назофарингеальная карцинома часто диагностируется в Юго-Восточной Азии, Средиземноморье и Заполярье. В России ежегодно регистрируется 500 случаев рака этой локализации. Возникает назофарингеальная карцинома в основном в возрасте 40-55 лет или в юности. Уровень заболеваемости назофарингеальной карциномой среди мужчин превышает аналогичный уровень у женщин в 2-3 раза. Пятилетняя выживаемость составляет 60-65%, причем прогноз для женщин несколько лучше, чем для мужчин.

Классификация

Рак носоглотки классифицируется на несколько гистологических подтипов: ороговевающую плоскоклеточную карциному и неороговевающую плоскоклеточную карциному. Более 95% случаев эндемичной назофарингеальной карциномы классифицируются как недифференцированные III типа по ВОЗ и ассоциированы с хронической EBV-инфекцией, которая является мощным этиологическим фактором в сочетании с генетической восприимчивостью и употреблением консервированной пищи. В Северной Америке 25% таких опухолей классифицируются как кератинизирующая плоскоклеточная карцинома I типа по ВОЗ, а еще 12% - как дифференцированная плоскоклеточная карцинома II типа по ВОЗ. Данные случаи назофарингеального рака ассоциированы с классическими этиологическими факторами риска опухолей органов головы и шеи, такими, как экспозиция профессиональными канцерогенами, злоупотребление алкоголем и табаком.

Стадирование и диагностика

Безусловно, для назофарингеальной карциномы характерны все классические клинические признаки злокачественных новообразований (синдром «малых признаков» - резкая потеря веса, субфебрилитет, интоксикационный синдром, астеновегетативный синдром, лабораторно - повышение маркеров хронического воспаления).

Прогностическая важность лимфоузлового стадирования при назофарингеальной карциноме отражена в системе стадирования, принятой в 1997 г. Международным союзом по борьбе с раком и Американским Объединенным комитетом по стадированию опухолей (UICC/AJCC), и в более новой системе 2002 г., которая достаточно широко используется в клинической практике. Надежным диагностическим методом является эндоскопическая биопсия. МРТ носоглотки, основания черепа и шейной области являются методами выбора для визуализации опухоли. Для уточнения диагноза у пациентов со стадией N3 и/или клиническими признаками дистантных метастазов возможно применять ПЭТ или КТ.

Тестирование на EBV

Важную роль в развитии носоглоточного рака играет вирус Эпштейна-Барр (EBV). Титры EBV-антител выше у больных назофарингеальной карциномой по сравнению с контрольной группой, и полный геном EBV находят в ядрах практически всех злокачественных клеток опухолей носоглотки. Титр IgA антител к антигену капсида EBV (IgA VCA) и раннему антигену (IgA EA) широко используются в качестве скрининговых и диагностических маркеров назофарингеальной карциномы, хотя им и недостает специфичности. Более того, уровень этих антител часто остается повышенным даже в стадии ремиссии. Напротив, оценка количества ДНК EBV при помощи ПЦР в реальном времени является высокочувствительным и высокоспецифичным методом и хорошо коррелирует с тяжестью заболевания. Уровень ДНК EBV в плазме крови перед лечением эффективно дополняет стадирование по системе TNM, и повышенный уровень этой ДНК спустя 6 недель после лечения является мощным прогностическим фактором рецидива и выживаемости. Оценка уровня ДНК EBV используется в клинике для мониторинга клинического ответа, в то время как последние работы изучают полезность этого маркера в качестве скринингового и при оценке риска резистентности к терапии.

Лечение в регионарных стадиях

Назофарингеальная карцинома является достаточно радиочувствительной опухолью, и поэтому лучевая терапия остается ведущим методом лечения этого заболевания, помогая достигнуть пятилетней выживаемости в 90% и 84% на I и IIA стадиях соответственно. Стадия IIB считается промежуточной стадией заболевания, так как она характеризуется повышенным риском дистантного метастазирования. Хотя клинические испытания схем лечения на такой стадии еще продолжаются, на данный момент золотым стандартом является химиолучевая терапия. Аналогично ситуация обстоит и с лечением назофарингеальной карциномы при III и IV стадиях с той разницей, что объем полученных в проспективных исследованиях данных в этом случае значительно больше.

В сравнении с монолучевой терапии, химиолучевая терапия на этих стадиях позволяет снизить риск смерти на 18% и повысить пятилетнюю выживаемость на 4-6%, а также лучше контролировать процесс локального и дистантного метастазирования.

Для лечения назофарингеальной карциномы применяются следующие химиопрепараты (в различных дозировках при различных схемах):

Цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин (фармакологическое действие - образование ДНК-аддуктов, класс препаратов - производные платины)

-флюороурацил (5-ФУ, фармакологическое действие - блокада синтеза ДНК, класс препаратов - антиметаболиты)

Доцетаксел (фармакологическое действие - стабилизация микротрубочек, класс препаратов - антимикротрубочковые агенты)

Лечение при рецидивах и метастазах

В данном случае используют хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию. Основную опасность представляют, конечно же, дистантные метастазы. Медиана выживаемости при метастатической назофарингеальной карциноме зависит от локализации и объема метастазов. При агрессивном лечении пациенты с метастазами в легкие характеризуются лучшей выживаемостью в сравнении с больными с метастазами в печень или кости. Поскольку назофарингеальная карцинома высокочувствительна еще и к химиотерапии, удается достичь 50-80%-ного показателя клинического ответа с медианой времени до прогрессирования в 5-11 месяцев. Тем не менее, медиана выживаемости составляет лишь 12-20 месяцев. При лечении данных форм заболевания цисплатин и 5-ФУ комбинируют со следующими препаратами:

Гемцитабин, капецитабин (фармакологическое действие - блокада синтеза ДНК, класс препаратов - антиметаболиты)

Паклитаксел, доцетаксел (фармакологическое действие - стабилизация микротрубочек, класс препаратов - антимикротрубочковые агенты)

Иринотекан (фармакологическое действие - блокада синтеза ДНК и ДНК-токсичное действие, класс препаратов - ингибиторы топоизомеразы)

Винорелбин (фармакологическое действие - стабилизация микротрубочек, класс препаратов - антимикротрубочковые агенты)

Хотя полипрагмазия в данном случае и ассоциирована с более высокими показателями клинического ответа, токсические эффекты нивелируют эту пользу и не дают достичь улучшения выживаемости.

Таргетная терапия

Для клеток назофарингеальной карциномы характерна экспрессия рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR), и сила экспрессии коррелирует с худшей выживаемостью. Комбинирование моноклонального антитела к EGFR, цетуксимаба, с карбоплатином и лучевой терапией у пациентов с регионарной и метастатической химиорезистентной формой назофарингеальной карциномы приводит к увеличению срока выживаемости у таких больных, несмотря на стимулирование токсических эффектов в виде радиационного дерматита, мукозита и дисфагии. В то же время малоэффективен гефитиниб, ингибитор тирозинкиназы к EGFR, вследствие частого отсутствия в клетках опухоли необходимых для его эффективного действия мутаций. назофарингеальная карцинома рак носоглотка

Иммунотерапия и эпигенетическая терапия

Наличие EBV-антигенов в клетках назофарингеальной карциномы предоставляет возможность для проведения иммунотерапии, направленной на повышение уровня цитотоксических T-лимфоцитов, опознающих субдоминантные вирусные антигены EBNA-1, LMP-1 и LMP-2. Адоптивный перенос LMP-2- и EBNA-1-специфичных цитотоксических Т-лимфоцито, однако, показал весьма ограниченную эффективность. Противоопухолевый ответ может быть усилен при помощи экспозиции дендритных клеток LMP-2-дериватным пептидам. Неплохие результаты продемонстрировала аутологичная терапия цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Метилирование CpG-участков ДНК ассоциировано с инактивацией EBV-иммунодоминантных антигенов и генов-опухолесупрессоров. Эпигенетическая терапия может реактивировать иммунную систему хозяина путем деметилирования данных генов или антигенов. Деметилирующий агент 5-азацитидин и ингибитора деацетилирования гистонов активно тестируются в качестве возможных препаратов для лечения назофарингеальной карциномы.

Литература

Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943634> Ann Oncol 2010;21 Suppl 7:vii308-12.

Эпидемиология рака: Учебное пособие для последипломной подготовки специалистов / Е.Б. Брусина, Ю.А. Магарилл, А.Г. Кутихин. - Кемерово, КемГМА Росздрава , 2009. - с. 134-135.