

Предикторы агрессивного течения дифференцированного рака щитовидной железы. Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы

Р.А. Мурашко¹, А.С. Шатохина¹, А.И. Стукань², Д.В. Андреев¹, Е.В. Дулина¹

¹ГБУЗ «Краевой клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края;

Россия, 312510 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350029, Краснодар, ул. Российская, 140

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. Дифференцированные формы рака щитовидной железы (РЩЖ) имеют благоприятный прогноз в отношении безрецидивной и общей выживаемости. Тем не менее в практике встречаются случаи агрессивного течения дифференцированных форм РЩЖ с отдаленными метастазами и/или радиоодрефрактерностью. При этом определение гистологических подтипов папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ) и выявление генетических мутаций могут иметь прогностическую значимость в течении заболевания и частоте клинического ответа на лечение. Тяжесть заболевания определяют многочисленные клинические характеристики, морфологические и молекулярные особенности опухоли. В литературе описаны гистологические варианты ПРЩЖ, имеющие различную степень злокачественности — от высокодифференцированного подтипа ПРЩЖ до недифференцированной анапластической карциномы с высоким митотическим индексом, склонностью к рецидивам и радиоодрефрактерностью.

В статье представлен клинический случай ПРЩЖ у пациента 76 лет. Больной самостоятельно обнаружил образование в области шеи, жаловался на нарушение памяти. При обследовании выявлено образование щитовидной железы, метастатическое поражение лёгких, головного мозга, костей. Выполнена тиреоидэктомия, назначен тироксин в супрессивной дозе. По поводу метастазов в головной мозг выполнена стереотаксическая лучевая терапия. Отмечен регресс мелких образований и частичный ответ более крупных метастатических очагов. Радиоодтерапия не проводилась ввиду плохого соматического статуса и значительной пространственности опухолевого процесса. Назначена таргетная терапия сорафенибом 800 мг/сут ежедневно, терапия бисфосфонатами по поводу костных метастазов. После 2-го курса таргетной терапии доза сорафениба редуцирована на 50 % из-за нежелательных явлений. Пациент в течение 10 мес получал таргетную терапию сорафенибом в дозе 400 мг/сут. При этом после 3-го курса таргетной терапии наблюдалась стабилизация метастатических очагов в легких и в костных структурах. В процессе лечения появились висцеральные метастазы в печень и надпочечник, литический метастаз в нижней челюсти справа, болевой синдром. Проведен курс лучевой терапии на область нижней челюсти на фоне терапии бисфосфонатами. Пациент получал адекватное обезболивание и симптоматическую терапию. Продолжительность жизни от установления диагноза составила 2 года.

Результаты. Выявлено, что в некоторых случаях дифференцированный РЩЖ имеет весьма агрессивное течение с быстрым ростом первичного очага и бурным отдалённым метастазированием, в том числе в головной мозг и кости. Пациенты при этом обращаются за медицинской помощью в запущенной стадии заболевания, при которой сложно провести адекватную терапию. В этих случаях возможно применение таргетных препаратов. Возникает потребность в поиске новых мишеней для разработки лекарственной терапии для этой группы пациентов.

Заключение. К наиболее агрессивным формам ПРЩЖ можно отнести диффузно-склерозирующий, высококлеточный и инсулярный варианты. При этом могут выявляться различные генетические поломки, в частности мутация B-RAF. Клинические прогностические факторы, определяющие метастатический потенциал, склонность к рецидивированию и показатели смертности от заболевания, включают возраст пациента до 15 лет и старше 45 лет, мужской пол, наследственный анамнез РЩЖ, воздействие ионизирующей радиации. Таким образом, с учетом этих маркеров в некоторых случаях можно предположить вариант течения РЩЖ и провести адекватное своевременное лечение.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, агрессивное течение, мутация B-RAF, метастазы в головной мозг, диффузно-склерозирующий, высококлеточный, инсулярный папиллярный рак щитовидной железы

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-121-126

Predictors of aggressive differentiated thyroid cancer. A report of a case of papillary thyroid cancer

R.A. Murashko¹, A.S. Shatokhina¹, A.I. Stukan², D.V. Andreev¹, E.V. Dulina¹

¹Regional Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar, 312510, Russia;

²Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 140 Rossiyskaya St., Krasnodar, 350029, Russia

Background. Differentiated thyroid cancer has a favorable prognosis in terms of relapse-free and overall survival. However, some cases of differentiated thyroid cancer (TC) are characterized by aggressive course with distant metastases and/or radioiodine refractoriness. Identification of histological subtypes of papillary thyroid cancer (PTC) and detection of specific mutations may have some prognostic value in the prediction of the disease course and clinical response to treatment. The severity of the disease depends on multiple clinical characteristics, morphological and molecular features of the tumor. Several histological variants of PTC with varying degrees of malignancy have been described so far: from well-differentiated PTC to radioiodine refractory undifferentiated anaplastic carcinoma with a high mitotic index and high probability of relapses.

In this article, we present a case of PTC in a 76-year-old patient. The patient found a formation on the neck and complained of memory impairment. Upon examination, the patient was found to have a thyroid tumor with metastases in lungs, brain, and bones. The patient underwent thyroidectomy and started to receive suppressive doses of thyroxine. Stereotactic radiotherapy was performed to treat brain metastases. We observed a regression of small formations and partial response of larger metastatic foci. The patient received no radioiodine therapy due to his poor somatic status and extensive tumor spread. The patient received target therapy with sorafenib (800 mg/day) and bisphosphonates (BFT) for treatment of bone metastases. After the second cycle of target therapy, the dose of sorafenib was reduced by 50 % due to adverse events; during the next 10 month the patient received sorafenib at a dose of 400 mg/day. After the third cycle of target therapy we observed a stabilization of metastatic foci in the lungs and bones. However, during the treatment, the patient developed visceral metastases to the liver and the adrenal gland, a lytic metastasis in the right side of the mandible, and pain syndrome. A course of radiotherapy to the mandible was conducted along with BFT treatment. The patient received adequate analgesia and symptomatic therapy. The survival from the moment of diagnosis was 2 years.

Results. We found that in some cases of differentiated TC, the disease has quite aggressive course with a rapid growth of the primary tumor and metastases into the brain and bones. Patients usually seek medical assistance at the advanced stages of the disease, when it is problematic to provide adequate therapy. The use of target therapy should be considered in such cases. There is a need to find new targets for the development of novel drugs for these patients.

Conclusion. The most aggressive forms of PTC include diffuse sclerosing, tall cell, and insular variants of PTC. Various genetic abnormalities, such as BRAF mutation, can be detected in this case. The following clinical prognostic factors are used to determine metastatic potential, probability of relapse, and mortality: age under 15 years or over 45 years, male gender, family history of TC, and exposure to ionizing radiation. Thus, in some cases these markers can help to predict the course of TC and to provide adequate and timely treatment.

Key words: papillary thyroid cancer, aggressive course, BRAF mutation, brain metastases, diffuse sclerosing, tall cell, insular papillary thyroid cancer

Введение

За последние 30 лет в мире отмечается тенденция к значительному росту заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), особенно у женщин [1]. В России также неуклонно растет число больных РЩЖ. В структуре заболеваемости женского населения страны в 2014 г. РЩЖ составил 2,8 %. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости РЩЖ в России характеризуется приростом на 13,11 % за 10 лет (с 2004 по 2014 г.). При этом значительный прирост наблюдается у мужского населения — 29,02 %, у женщин он значительно ниже — 10,7 % [2].

В Краснодарском крае с 2004 по 2014 г. показатели заболеваемости РЩЖ стабильны, отмечена тенденция к снижению. Стандартизованный показатель заболеваемости РЩЖ на 100 тыс. населения в крае составил 10,71 в 2007 г. [3] и 9,28 в 2014-м [2].

Наиболее часто встречающаяся форма РЩЖ — дифференцированная (ДРЩЖ), возникает из фолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ) [4]. ДРЩЖ включает папиллярный, фолликулярный и низкодифференцированный гистологические подтипы [1]. В большинстве случаев пациенты излечиваются от этой патологии либо заболевание имеет индолентное течение. Небольшой процент больных имеет метастазы (МТС), не отвечающие на терапию радиоактивным йодом или тироксином [4].

Хороший прогноз в отношении показателей смертности и рецидивов наблюдается у пациентов моложе 60 лет. У них, как правило, не бывает отдаленных МТС и не отмечено локального роста образований. В 85 % случаев эти больные преодолевают порог 10-летней выживаемости [5, 6]. Несмотря на благоприятный прогноз этих опухолей, частота локорегионарного и отдаленного метастазирования составляет 5,9 и 1,5 % соответственно. Манифестация заболевания различна — либо не имеет никаких клинических проявлений, либо заболевание проявляется агрессивным течением с отдаленным метастазированием. Тяжесть РЩЖ определяют многочисленные клинические характеристики, морфологические и молекулярные особенности опухоли [7]. Клинические прогностические факторы, определяющие метастатический потенциал, склонность к рецидивированию и показатели смертности от заболевания, включают возраст пациента до 15 лет и старше 45 лет, мужской пол, наследственный РЩЖ в анамнезе, воздействие ионизирующей радиации [8]. В литературе описаны гистологические варианты папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ), имеющие различную степень злокачественности — от высокодифференцированного подтипа ПРЩЖ до недифференцированной анапластической карциномы с высоким митотическим индексом, склонностью к рецидивам и радиойодрефрактерностью. Наиболее агрессивные типы включают диффузно-склерозирующий, высоко-

клеточный, инсулярный варианты. Что касается молекулярных маркеров агрессивного течения РЩЖ, то наличие мутации *B-RAF* (*V600E*) является плохим прогностическим признаком. Наличие мутации ассоциировано с прогрессированием и рецидивом РЩЖ. Мутация *B-RAF* распространена при диффузно-склерозирующем и высококлеточном типах [9].

Мутации в гене *B-RAF* (*V600E*) обнаружены у 30–70 % пациентов с папиллярным РЩЖ. Большинство исследований указывает на то, что опухоли с этой мутацией чаще распространяются за пределы ЩЖ, метастазируют в лимфоузлы, чаще рецидивируют и меньше отвечают на терапию радиоактивным йодом. Также установлено, что мутация *B-RAF* может присутствовать в различных участках опухоли [4]. Отдаленные МТС нетипичны для РЩЖ и наблюдаются в 1–5 % случаев. Имеются данные метаанализа, где установлено, что отдаленные МТС выявляются у 8 % больных РЩЖ с мутацией *B-RAF* и в 7,9 % случаев при ее отсутствии, что статистически незначимо [9].

Метастазирование РЩЖ в головной мозг (ГМ) наблюдается в 0,15–1,3 % случаев [10]. Поведение таких МТС обычно агрессивное, что определяет плохой прогноз заболевания у пациентов с РЩЖ. Диагностика и лечение этих очагов при ДРЩЖ, ввиду редкого их развития, представляют некоторые трудности для клиницистов. Необходимо более раннее выявление подобных МТС по причине того, что интракраниальные очаги могут представлять угрозу для жизни больного. Описанная выживаемость после выявления очагов в ГМ не превышает года. Отмечено избирательное метастазирование в зависимости от гистологической характеристики РЩЖ [11]. Так, в нескольких исследованиях установлено, что при фолликулярном раке МТС локализуются в костях черепа, а при папиллярном — только в веществе ГМ [12].

Представляем клинический случай агрессивного варианта течения РЩЖ с бурным отдаленным метастазированием у пациента 76 лет. В этом случае назначить оптимальную терапию было невозможно по причине значительной распространенности опухолевого процесса и неудовлетворительного общесоматического статуса пациента. Назначена таргетная терапия мультикиназным ингибитором (сорафениб). Продолжительность жизни составила 2 года с момента установления диагноза.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 76 лет. Диагноз: РЩЖ IV стадии (pT3N0M1) (МТС в легкие, кости, ГМ).

Обратился за медицинской помощью в ГБУЗ «Краевой клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края по поводу образования в правой доле ЩЖ, нарушения речи, памяти. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 20.06.14 г. в мяг-

ких тканях шеи справа определяется кистозно-солидное объемное образование размером не более $9,0 \times 5,5 \times 12,0$ см, компримирующее окружающие структуры, оттесняющее трахею, гортань и пищевод влево, исходящее, вероятно, из ЩЖ. В ГМ — объемные образования числом не менее 5, размером от 0,5 до 3,0 см, окруженные зонами перифокального отека. Срединные структуры смещены вправо (МР-картина может соответствовать бласто-ме ЩЖ с МТС в ГМ). При цитологическом исследовании (тонкоигольная аспирационная биопсия) образования правой доли ЩЖ от 25.06.14 г. выявлены единичные комплексы клеток, подозрительные по принадлежности к РЩЖ, папиллярный рак, кистозный вариант. На компьютерной томограмме (КТ) грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 02.07.14 г. в правой доле ЩЖ — образование размером $83 \times 79 \times 110$ мм, богато васкуляризованное, с центральным распадом. КТ-картина: множественное вторичное поражение паренхимы легких. Костные структуры просмотрены в специальном окне. В позвонках нечеткие очаги разрыхления. В крыле правой кости остеолитический, с нарушением целостности замыкательных пластин, очаг 14 мм.

08.07.2014 г. выполнено оперативное лечение — тиреоидэктомия. При патогистологическом исследовании левой доли ЩЖ выявлен коллоидный зоб, правой доли (от 14.07.14 г.) — РЩЖ с инвазией в тиреоидную ткань, сосуды и капсулу ЩЖ. В послеоперационном периоде назначен L-тироксин в дозе 100 мкг/сут.

По данным МРТ от 29.07.2014 г. в левой теменно-височной области определяется кистозно-солидное образование размером $3,3 \times 3,1 \times 2,6$ см, окруженное массивной зоной перифокального отека, распространяющееся на лобную, височную и теменную доли, зону базальных ядер слева, на левую ножку мозга. В полусно-медиальном и перивентрикулярном отделах правой височной доли, в базальном отделе левой височно-затылочной области визуализируются солидные объемные образования размером от $1,2 \times 1,5$ до $2,3 \times 1,8 \times 1,5$ см, окруженные зонами перифокального отека. С 22.08.14 по 28.08.14 г. проведено 3 сеанса стереотаксической лучевой терапии на аппарате CyberKnife G4 (Accuray, США), предписанная доза облучения составила 2400 Гр за 3 фракции, предписанная изодоза — 80 %. При выполнении МРТ ГМ от 11.10.2014 г. отмечен частичный регресс крупных образований, стабильные размеры мелких.

Данные исследований (16.12.2014 г.): тиреотропный гормон 0,13 мкМЕ/мл, свободные тироксины (свТ): свТ4 — выше 1,24 нг/дл, Т3 — не выше 2,78 нг/мл.

Ввиду отсутствия возможности проведения радионуклидной терапии из-за распространенности процесса и неудовлетворительного соматического статуса больного как опция была выбрана таргетная терапия сорафенибом (800 мг/сут). С 15.12.14 по 29.04.15 г. проведена таргетная терапия. После 2-го курса терапии у пациента наблюдалось развитие нежелательных явлений:



Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга (от 24.03.15 г.) пациента К., 76 лет: метастаз в головной мозг
Fig. 1. Patient K., 76 y. o. Magnetic resonance image of the brain (dated 24.03.2015): brain metastasis



Рис. 2. Во всех отделах легких диссеминированные очаговые образования размерами от 0,2 см до 1,09 см
Fig. 2. Disseminated focal formations 0.2 to 1.09 cm in size in all parts of the lungs



Рис. 3. Гиперваскулярные метастатические образования в печени, в наивысшем отделе правой доли поддиафрагмально (2,3 см и 2,9 см)
Fig. 3. Hypervascular liver metastases located in the right upper lobe under the diaphragm (2.3 cm and 2.9 cm)

гриппоподобный синдром, ладонно-подошвенная эритро-
 дизэстезия I степени, дерматит I степени, повышение
 АЛТ II степени, повышение АСТ II степени. Проведена
 сопутствующая терапия. Учитывая неудовлетворитель-
 ный соматический статус, пожилой возраст, развивши-
 еся нежелательные явления, решено редуцировать дозу
 сорафениба на 50 %. Далее пациент получал сорафениб
 в дозе 400 мг/сут ежедневно.

Проведено промежуточное обследование. По резуль-
 татам МРТ ГМ от 24.03.15 г. выявлен МТС в ГМ (рис. 1).



Рис. 4. Мякотканное некротическое образование размером 2,6 см × 2,4 см в правом надпочечнике: метастаз
Fig. 4. Soft tissue necrotic formation (2.6 cm × 2.4 cm) in the right adrenal gland: a metastasis

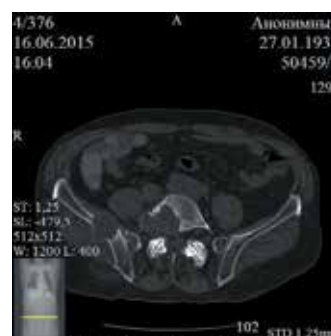


Рис. 5. Литический метастаз в правой подвздошной кости, позвонке L5
Fig. 5. Lytic metastasis in the right iliac bone and L5 vertebrae

По результатам КТ органов грудной клетки, брюш-
 ной полости и малого таза (30.03.15 г.) — стабилизация
 метастатического процесса в легких и костных струк-
 турах. Прием сорафениба в дозе 400 мг/сут продолжен.
 При проведении очередного КТ-исследования грудной
 клетки, брюшной полости, малого таза от 16.06.15 г.
 выявлены: диссеминированные очаговые образования раз-
 мерами от 0,2 до 1,09 см во всех отделах легких (рис. 2);
 гипervasкулярные МТС-образования в печени: в наивыс-
 шем отделе правой доли поддиафрагмально (2,3 и 2,9 см)
 (рис. 3), в 7-м сегменте у заднего ската диафрагмы
 (1,2 см); мягкотканно-некротическое образование
 (2,6 см × 2,4 см) в правом надпочечнике (рис. 4). Опреде-
 ляются литические МТС в правом 10-м ребре, правой
 подвздошной кости, позвонке L5 (рис. 5).

Продолжена таргетная терапия сорафенибом в до-
 зировке 400 мг/сут и терапия бисфосфонатами.

КТ 15.10.15 г.: МТС в левой височной области
 (рис. 6). Диссеминированные МТС в легких, МТС в пра-
 вом надпочечнике, литические МТС в правом 10-м ре-
 бре, правой подвздошной кости, позвонке L5 — без суще-
 ственной динамики (рис. 7). Отрицательная динамика
 МТС в печени. Возникшая в динамике внутригрудная
 лимфаденопатия. Деструктивный опухолевый процесс
 нижней челюсти справа с вовлечением дна полости рта
 и языка.



Рис. 6. Компьютерная томограмма (15.10.15 г.): метастаз в левой височной области

Fig. 6. Computed tomography scan (dated 15.10.2015): metastases in the left temporal area



Рис. 7. Диссеминированные метастазы в легких, метастаз в правом надпочечнике; литические метастазы в правом 10-м ребре, правой подвздошной кости, позвонке L5 — без существенной динамики

Fig. 7. Disseminated lung metastases, a metastasis in the right adrenal gland, lytic metastases in the right 10th rib, right iliac bone, and L5 vertebrae: without significant dynamics

С 16.11.15 по 03.02.16 г. проведено 3 этапа многократно-расщепленного паллиативного курса дистанционной лучевой терапии на область МТС в угол нижней челюсти справа. Итого 103,8 Ед за 1, 2 и 3-й этапы дистанционной лучевой терапии с учетом перерывов на восстановление ткани (время — доза — фракциониро-

вание), что изоэффективно 64 Гр классического фракционирования. В дальнейшем пациент получал симптоматическую терапию. Умер в августе 2016 г.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует агрессивное течение ДРЩЖ, манифестирующего опухолью в ЩЖ, метастатическим поражением вещества ГМ, костной системы и легких. Подобное течение считается довольно редким явлением. При этом невозможность проведения радионуклидной терапии обусловлена генерализованным метастатическим распространением и соматическим статусом пациента. В этом случае возможно применение лучевой терапии на область МТС, а также выявляется необходимость назначения таргетных препаратов, учитывая молекулярные особенности агрессивных форм ДРЩЖ. Переносимость таргетной терапии при подобном течении заболевания удовлетворительная.

Заключение

За последние несколько лет в литературе описано несколько случаев агрессивного течения ДРЩЖ. Вследствие того, что подобное течение ДРЩЖ является весьма редким явлением, прогностические маркеры агрессивного ДРЩЖ на сегодняшний день в клинической практике не разработаны. Тем не менее клинические исследования ведутся в направлении поиска генетических и гистологических предикторов прогноза заболевания. Несомненно, бурное метастазирование этих форм рака диктует необходимость внедрения в практику молекулярных и гистологических маркеров для уточнения степени агрессивности дифференцированных форм РЩЖ, поиска новых мишеней для разработки лекарственной терапии. Подобный подход, в свою очередь, даст возможность онкологам составлять индивидуальный план ведения пациента, учитывая метастатический потенциал опухоли и возможности таргетной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jemal A., Bray F., Center M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107. PMID: 21296855.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М., 2016. С. 14–109. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Oncological help to Russian population in year 2014. М., 2016. P. 14–109 (In Russ)].
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2007 году

- (заболеваемость смертность). М., 2009. С. 106. [Tchissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant diseases in Russia in year 2007 (incidence and mortality). М., 2009. P. 106 (In Russ.)].
4. Cabanillas M.E., Hu M.I., Durand J.-B. et al. Challenges Associated with Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Metastatic Thyroid Cancer. *J Thyroid Res*, 2011, Article ID 985780, 9 pages, 2011. DOI:10.4061/2011/985780.
5. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M. et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer* 1998;83(12):2638–48. PMID: 9874472.
6. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–319. DOI: 10.1210/jc.2005-1322.
7. Demirb E., Asik M, Özdemir S. Aggressive Papillary Thyroid Carcinoma without Braf v600e Mutation *Acta Medica Anatolia* 2014;2(4). Available at: <http://www.anatoliamedica.com/jvi.aspx?pdire=actamedica&plng=eng&un=ACTAMED-66376>.
8. Tufano R.P. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2012;91:274–86. DOI: 10.1097/MD.0b013e31826a9c71. PMID: 22932786.
9. Roman S., Sosa J.A. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2013; 25:33–8. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b7c6b.
10. Xu Y.H., Song H.J., Qiu Z.L., Luo Q.Y. Brain metastases with exceptional features from papillary thyroid carcinoma: report of three cases. *Hell J Nucl Med* 2011;14(1): 56–9. PMID: 21512667.
11. Ehrmann J., Duskova M., Machac J. et al. Solitary intracranial metastasis of follicular carcinoma of the thyroid gland clinically mimicking a meningioma. *Cesk Patol* 2004;40(2):68–71. PMID: 15233020.
12. Карахан В.Б., Севян Н.В., Бекашев А.Х. Черепные и внутричерепные метастазы рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2013;4:29–32 [Karakhan V.B., Sevjan N.B., Bekyashev A.H. Cranial and intracranial metastases of head and neck cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2013;4:29–32 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-4-29-32.

Статья поступила: 07.04.2017. Принята в печать: 19.05.2017.

Article received: 07.04.2017. Accepted for publication: 19.05.2017.