

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)



ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Возможности МРТ в режиме SWI
в дифференциальной диагностике
опухолей головного мозга*

*Свободные остеомиофасциальные
трансплантаты в одномоментной
реконструкции сложных дефектов лица*

*Диагностика и лечение MASC-карциномы
околоушной слюнной железы*

2

2020 / ТОМ 10

HEAD
and NECK
TUMORS

Журнал «Опухоли головы и шеи» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный

научно-практический
рецензируемый
журнал

Цели издания – информировать специалистов по опухолям головы и шеи о достижениях в этой области; формировать у них понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода к терапии, объединяя врачей различных специальностей (радиологов, нейрохирургов, химиотерапевтов и др.); способствовать повышению эффективности лечения пациентов с опухолями головы и шеи.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Подвязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением хирургического лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Нахслеташвили Давид Романович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейроонкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

2

ТОМ 10
'20

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 23/2,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
23-й этаж, каб. 2313,
Сергею Олеговичу Подвязникову
e-mail: info@hnonco.ru

Редактор Е.Г. Бабаскина
Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта А.И. Беликова
+7 (499) 929-96-19, belikova@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий*

*и массовых коммуникаций,
ПИ № ФС 77-36990
от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Опухоли головы и шеи» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)

Опухоли головы и шеи.
2020. Том 10. № 2. 1–100.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 82408

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 2000 экз.
www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Брауншвейг Тиль, к.м.н., заведующий отделением, Институт патологии клиники Университета RWTH (Аахен, Германия)
Чойзионов Евгений Лхамачиринович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аванесов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, академик общественной организации «Международная академия наук высшей школы»

Азизян Рубен Ильич, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Алешин Владимир Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник нейрохирургического отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ахундов Азер Альбрамиз оглы, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бровкина Алевтина Федоровна, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии и курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии СССР и премии Правительства России (Москва, Россия)

Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск, Россия)

Вихлянов Игорь Владиславович, д.м.н., главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (Барнаул, Россия)

Дайхес Николай Аркадьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», главный внештатный оториноларинголог Минздрава России, заслуженный работник здравоохранения РФ, член совета Общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации», член президиума правления Российского научного общества оториноларингологов, член-корреспондент Международной академии оториноларингологии – хирургии головы и шеи, член экспертной комиссии премии «Лучший врач года», председатель попечительского совета Врачебной палаты Южного федерального округа (Москва, Россия)

Дворниченко Виктория Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лучший онколог России (2004), главный врач ГУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», заведующая кафедрой онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный онколог Сибирского федерального округа (Иркутск, Россия)

Зайцев Антон Михайлович, к.м.н., руководитель отделения нейроонкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Иванов Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, президент Стоматологической ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов России (Москва, Россия)

Кожанов Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор, член Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов, член Проблемной комиссии по изучению опухолей головы и шеи Научного совета по злокачественным новообразованиям РАН и Минздрава России, врач-онколог высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Крылов Валерий Васильевич, д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, руководитель Калужского отделения МОО «Общество ядерной медицины», представитель России во Всемирной ассоциации радиофармацевтической и молекулярной терапии (WARMTH) (Обнинск, Россия)

Матякин Евгений Григорьевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Медведев Виктор Степанович, д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заместитель директора центра по научной работе (Москва, Россия)

Минкин Александр Узбекович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, член областного отделения Стоматологической ассоциации России (СтАР), член Совета СтАР РФ, член Комитета по опухолям головы и шеи РФ, член ученого совета СГМУ и ученого совета стоматологического факультета, член Проблемных комиссий по онкологии, хирургии, стоматологии (Архангельск, Россия)

Новожилова Елена Николаевна, д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», член Российского общества хирургов опухолей головы и шеи, член Проблемной комиссии и Экспертного совета по опухолям головы

и шеи, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Международной федерации специалистов по опухолям головы и шеи (IFHNOS) и Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), лауреат национальной премии «Призвание» 2011 г. (Москва, Россия)

Огнерубов Николай Алексеевич, д.м.н., к.ю.н., профессор, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы РФ, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), председатель Тамбовского отделения Российского общества клинической онкологии, заведующий кафедрой онкологии, оперативной хирургии и анатомии ФГАОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Минобрнауки России (Тамбов, Россия)

Поляков Андрей Павлович, д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры пластической хирургии с курсом офтальмологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Пустьинский Илья Николаевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей черепно-челюстно-лицевой области ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор научно-клинического и образовательного центра пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, научный консультант МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России (Москва, Россия)

Романчишен Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач России, член Европейской, Азиатской, Американской и Итальянской ассоциаций эндокринных хирургов (Санкт-Петербург, Россия)

Светицкий Павел Викторович, д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Ткачёв Сергей Иванович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиева Севил Багатуровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бржезовский Виталий Жаннович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Задеренко Игорь Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Карахан Владислав Борисович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кропотов Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и лечения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Поляков Владимир Георгиевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный детский онколог, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе НИИ детской онкологии и гематологии, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Павел Олегович, д.м.н., заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Бенекли Мустафа, д.м.н., член Американского совета по внутренним болезням, профессор кафедры онкологии медицинского факультета Университета Гази (Анкара, Турция)

Брос Марсия, профессор, отделение оториноларингологии, хирургии головы и шеи и Онкологический центр Абрамсона Медицинской школы Перельмана Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Заболотный Дмитрий Ильич, профессор, академик Национальной академии медицинских наук Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко» НАМН Украины (Киев, Украина)

Марголин Грегори, профессор, хирург отделения опухолей головы и шеи клиники Каролинского института (Стокгольм, Швеция)

Пушеду Роберто, профессор, отделение оториноларингологии, хирургии головы и шеи Университета Кальяри (Кальяри, Италия)

Рагимов Чингиз Рагим оглы, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии полости рта и челюстно-лицевой хирургии Азербайджанского медицинского университета (Баку, Азербайджанская Республика)

Унгиадзе Гурам Вахтангович, д.м.н., профессор (Тбилиси, Грузия)

Ханна Эхаб, профессор, отделение хирургии головы и шеи, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона Техасского университета (Хьюстон, США), президент Американского общества специалистов по заболеваниям головы и шеи

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Альмов Юрий Владимирович, к.м.н., врач отделения хирургического лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли головы и шеи» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, опухоли головы и шеи (ОГШ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу info@hnonco.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

The journal "Head and Neck Tumors" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

The aim of the journal is to inform the specialists in head and neck tumors about the latest achievements in this area, to emphasize the importance of an integrated and multidisciplinary approach to therapy, to unite different specialists (radiologists, neurosurgeons, chemotherapists, etc.), thus, assisting to improve treatment efficacy in patients with head and neck tumors.

EDITOR-IN-CHIEF

Podvyaznikov Sergey O., MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY SENIOR EDITOR

Mudunov Ali M., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Naskhletashvili David R., MD, PhD, Senior Researcher at the Neurooncology Department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

2

VOL. 10
'20

FOUNDED IN 2009

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent

to *Sergey Olegovich Podvyaznikov*
(e-mail: info@hnonco.ru)
or the N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology, Floor 23,
Office 2313, 23/2, Kashirskoe Shosse,
Moscow, 115478, e-mail: info@hnonco.ru

Editor E.G. Babaskina
Proofreader M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager A.I. Belikova
+7 (499) 929-96-19,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

*Technologies, and Mass Media
(ПН No. ФС 77-36990 dated
21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Golovy i Shei".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.**

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)

Opukholi Golovy i Shei.
2020. Vol. 10. No. 2. 1–100

© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii
catalogue index: 82408

Printed at the
Mediacolor LLC

2000 copies.
www.ogsh.abvpress.ru

RESEARCH EDITORS

Braunschweig Till, PhD, Head of Department, Institute of Pathology of University Hospital RWTH (Aachen, Germany)

Choinzonov Evgeny L., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Member of the Presidium of the Russian Association of Oncologists, Chairman of the Association of Oncologists in Siberia (Tomsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

Avanesov Anatoly M., MD, professor, Head of the Department of General and Clinical Stomatology at Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Education and Science of Russia, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)

Azizyan Ruben I., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department of Head and Neck Tumors Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Aleshin Vladimir A., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Neurosurgical Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Akhundov Azer A., MD, PhD, Professor, Senior Leading Research Fellow at the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Brovkina Alevtina F., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Ophthalmology Department with a Course of Pediatric Ophthalmology and Ophthalmooncology and Orbital Pathology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the USSR and Award of the Government of Russia (Moscow, Russia)

Vazhenin Andrey V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Radiation Diagnosis and Radiotherapy Department of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Oncology and Radiology Department of the Ural State Academy of Advanced Medical Education (Chelyabinsk, Russia)

Vikhlyanov Igor V., MD, PhD, Chief Physician of Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia)

Dayhes Nikolay A., MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Freelance Otolaryngologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Worker of Health of the Russian Federation, Member of the Russian Public Organization "League of Nation's Health", Member of the Presidium of the Board of the Russian Scientific Community of Otolaryngologists, Corresponding Member of the International Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Member of the Expert Committee of the "Best Doctor of the Year" Award, Chairman of the Board of Trustees of the Medical Association of the Southern Federal District (Moscow, Russia)

Dvornichenko Viktoria V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), Chief Physician of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Medical Academy of Post-graduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)

Zaitsev Anton M., PhD, Head of Neurooncology Department of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ivanov Sergei Yu., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian Stomatological Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Moscow, Russia)

Kozhanov Leonid G., MD, PhD, Professor, Member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, member of the Problem Committee for Head and Neck Tumors Study of the Scientific Council on the Malignancy of Medical Sciences and the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician at the Medical Unit of Moscow City Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Moscow, Russia)

Krylov Valeriy V., MD, Head of the Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Kaluga Nuclear Medicine Society, Representative of Russia in the World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH) (Obninsk, Russia)

Matiakin Eugeny G., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Medvedev Viktor S., MD, PhD, Head of the Radiosurgical Treatment of Closed Radionuclides Department of A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Melnichenko Galina A., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Endocrinology under National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director of Center for Research Studies (Moscow, Russia)

Minkin Alexander U., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry of Northern State Medical University (NSMU) of the Ministry of Health of Russia, Member of the Regional Branch of the Russian Dental Association (RDA), Member of the RDA of the Russian Federation, Member of the Committee on Head and Neck Tumors of the Russian Federation, Member of the Academic Council of NSMU and the Academic Council of the Dentistry Faculty of NSMU, Member of the Problem Committee on Oncology, Surgery, Dentistry (Arkhangelsk, Russia)

Novozhilova Elena N., MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the No. 62 Moscow Cancer Hospital, member of the Russian Society of Head and Neck Tumors Surgeons, member of the Russian Problem Commission

and the Expert Council for Head and Neck Tumors, member of ESMO, RUSSCO u IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

Ognerubov Nikolai A., MD, PhD in Law, Professor, Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Honorary Figure of Russian Higher Education, Member of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Head of the Tambov Department of the Russian Society of Clinical Oncology, Head of the Department of Oncology, Operative Surgery and Anatomy of the Tambov State University named after G.R. Derzhavin of the Ministry of Science and Education of Russia (Tambov, Russia)

Poliakov Andrey P., MD, PhD, Head of the Department of Microsurgery of P.A. Hertzgen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Plastic Surgery with the course of Ophthalmology of RUDN University, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pustynsky Ilya N., MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Cranio-Maxillo-Facial Tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Radjabova Zamira A.-G., PhD, docent, Head of the Department of Head and Neck Tumors of N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Reshetov Igor V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Clinical and Education Center of Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Scientific Consultant, P.A. Hertzgen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery, Institute of Advanced Education, Federal Biomedical Agency (Moscow, Russia)

Romanchishen Anatoly F., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russian Federation, Head of the Department of Hospital Surgery with Courses of Traumatology and Military Surgery, Professor of Oncology of Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Member of the European, Asian, American and Italian Associations of Endocrine Surgeons (Saint Petersburg, Russia)

Svetitsky Pavel V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Head and Neck Tumors of National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Department of Radiation Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Radiation Medical Oncology (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Alieva Sevil B., MD, PhD, Leading Research Fellow at the Department of Radiology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Brzhezovsky Vitaly Zh., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Head and Neck Tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zaderenko Igor A., MD, Senior Research Associate at the Department of Upper Respiratory and Digestive Tract Tumors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karakhan Vladislav B., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Department of Neurosurgery of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kropotov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Senior Researcher at the Center for Diagnostics and Treatment of Head and Neck Tumors of the A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Polyakov Vladimir G., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Pediatric Oncologist, Head of the Pediatric Oncology Department of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Deputy Director of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumyantsev Pavel O., MD, PhD, Deputy Director of National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Benekli Mustafa M., MD, Professor, ABIM Diplomate, Gazi University Medical School, Department of Medical Oncology (Ankara, Turkey)

Brose Marcia, MD, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, and the Abramson Cancer Center of University of Pennsylvania Perelman School of Medicine (Philadelphia, USA)

Zabolotny Dmitry I., Professor, Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored Scientist of Ukraine, Director of A.I. Kolomychenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Margolin Gregory, Professor, Surgery Department of Head and Neck Tumors of Karolinska Institute Hospital (Stockholm, Sweden)

Puxeddu Roberto, MD, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery of the University of Cagliari (Cagliari, Italy)

Ragimov Chingiz R., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of Azerbaijan Clinical University (Baku, Republic of Azerbaijan)

Ungiadze Guram V., MD, PhD, Professor (Tbilisi, Georgia)

Hanna Ehab Y., Professor, Department of Head and Neck Surgery, Division of Surgery, University of Texas MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas), President of American Head and Neck Society

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov Yuriy V., PhD, Oncologist of the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Chief Operating Officer of the all-Russian non-governmental organization "Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors" (Moscow, Russia)

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Л.В. Болотина, Т.И. Дешкина, А.Л. Корниецкая, С.А. Кравцов, Т.В. Устинова, А.А. Пайчадзе, А.Д. Каприн, А.А. Феденко

Влияние результатов международных исследований на выбор лечебной тактики при нерезектабельных формах плоскоклеточного рака головы и шеи 10

А.С. Шарapo, В.Ю. Ивашков, А.М. Мудунов, М.В. Болотин, М. Бектемиров, А.Э. Рапортинова

Результаты использования свободных остеомиофасциальных трансплантатов для одномоментной реконструкции комбинированных пострезекционных дефектов лица с интраоральным компонентом 22

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.А. Шатохина, С.Б. Поткин, П.Г. Мальков, Л.С. Круглова, А.С. Полонская

Специфика ладонно-подошвенной кожной реакции, индуцированной мультикиназными ингибиторами: клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики 30

Д.В. Сашин, М.Б. Долгушин, Е.А. Кобякова, А.Х. Бекяшев, А.С. Субботин, Э.А. Нечипай, Д.С. Романов, Н.А. Козлов

Возможности магнитно-резонансной томографии в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом (G₃-G₄) и первичных лимфом головного мозга 38

И.С. Романов, А.М. Мудунов, С.О. Подвязников, А.В. Игнатова, Ю.В. Алымов

Анализ результатов лечения вандетанибом прогрессирующего местно-распространенного неоперабельного и диссеминированного медуллярного рака щитовидной железы вне клинического исследования (российский опыт) 46

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

А.О. Гузь, Д.М. Фаткуллин, А.В. Гарев, А.С. Захаров, М.И. Соколова, А.П. Алексеева

Антибиотикопрофилактика при хирургическом лечении опухолей головы и шеи 54

Х. Чень, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.Н. Пустынский, Д.К. Стельмах

Реконструктивные операции с использованием свободного лучевого лоскута при раке полости рта (обзор литературы) 61

А.В. Игнатова, А.М. Мудунов, С.О. Подвязников, Ю.В. Алымов

MASC-карцинома околоушной слюнной железы: современные возможности диагностики и таргетной терапии при транслокациях (слияниях) в гене *NTRK* 69

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.М. Зайцев, А.П. Поляков, М.В. Ратушный, Т.М. Кобылецкая, С.А. Кисарьев, А.Л. Сугаинов, О.Н. Кирсанова

Сочетание болезни Форестье и рака гортани: редкое клиническое наблюдение 79

Л.Г. Кожанов, А.Л. Кожанов, Ю.Ю. Вьяльцева, А.В. Егорова, С.В. Чулкова

Рак гортани у супругов, не связанных кровным родством (клинический случай) 85

Е.О. Кудасова, Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, П.А. Деменчук, А.В. Зотов, Т.М. Васильева

Непосредственное модифицированное протезирование при новообразовании верхней челюсти: клиническое наблюдение 90

Н.В. Севян, А.Х. Бекяшев, Е.В. Прозоренко, Н.А. Козлов, Д.Р. Насхлеташвили, В.Б. Карахан, Т.Г. Гаспарян, Д.Е. Автомонов, Е.А. Богуш, В.Ю. Кирсанов, В.В. Верещак, О.А. Малихова

Метастатическое поражение головного мозга при раке пищевода: клинический случай 97

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

L.V. Bolotina, T.I. Deshkina, A.L. Kornietskaya, S.A. Kravtsov, T.V. Ustinova, A.A. Paychadze, A.D. Kaprin, A.A. Fedenko

Influence of the results of international studies on the choice of treatment tactics for unresectable forms of squamous cell carcinoma of the head and neck. 10

A.S. Sharapo, V.Yu. Ivashkov, A.M. Mudunov, M.V. Bolotin, M. Bektemirov, A.E. Raportinova

The results of using free osteomyofascial flaps in the simultaneous reconstruction of combined post-resection facial defects with an intraoral component 22

ORIGINAL REPORTS

E.A. Shatokhina, S.B. Potkin, P.G. Malkov, L.S. Kruglova, A.S. Polonskaya

Specificity of hand-foot skin reaction induced by multikinase inhibitors: clinical, histological and ultrasound characteristics 30

D.V. Sashin, M.B. Dolgushin, E.A. Kobaykova, A.Kh. Bekyashev, A.S. Subbotin, E.A. Nechipay, D.S. Romanov, N.A. Kozlov

Possibilities of magnetic resonance imaging in SWI mode in differential diagnosis of brain gliomas (G₃–G₄) and primary lymphomas 38

I.S. Romanov, A.M. Mudunov, S.O. Podvyaznikov, A.V. Ignatova, Yu.V. Alymov

Analysis of treatment outcomes in patients with progressive locally advanced non-resectable and disseminated medullary thyroid cancer receiving vandetanib outside of clinical trials (Russian experience) 46

REVIEW REPORTS

A.O. Guz, D.M. Fatkullin, A.V. Garev, A.S. Zakharov, M.I. Sokolova, A.P. Alekseeva

Antibiotic prophylaxis for head and neck cancer surgery 54

H. Chen, A.M. Mudunov, R.I. Azizjan, I.N. Pustynskiy, D.K. Stelmah

Oral cancer reconstructive surgery using the free radial forearm flap (review). 61

A.V. Ignatova, A.M. Mudunov, S.O. Podvyaznikov, Yu.V. Alymov

Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland with *NTRK* fusions: new approaches for diagnostics and targeted therapy (review). 69

CLINICAL CASE

A.M. Zaytsev, A.P. Polyakov, M.V. Ratushny, T.M. Kobyletskaya, S.A. Kisariev, A.L. Sugaipov, O.N. Kirsanova

Combination of Forestier's disease and laryngeal cancer: a rare clinical case 79

L.G. Kozhanov, A.L. Kozhanov, Yu.Yu. Vyaltseva, A.V. Egorova, S.V. Chulkova

Laryngeal cancer in two non-consanguineous people (spouses): a case report 85

E.O. Kudasova, E.V. Kochurova, V.N. Nikolenko, P.A. Demenchuk, A.V. Zotov, T.M. Vasilyeva

Immediate modified prostodontic rehab for tumor of the maxilla: case report 90

N.V. Sevan, A.Kh. Bekyashev, E.V. Prozorenko, N.A. Kozlov, D.R. Naskhletashvili, V.B. Karakhan, T.G. Gasparyan, D.E. Avtomonov, E.A. Bogush, V.Yu. Kirsanov, V.V. Vereshchak, O.A. Malikhova

Brain metastases from esophageal cancer: a case-report. 97

Влияние результатов международных исследований на выбор лечебной тактики при нерезектабельных формах плоскоклеточного рака головы и шеи

Л.В. Болотина¹, Т.И. Дешкина¹, А.Л. Корниецкая¹, С.А. Кравцов², Т.В. Устинова¹, А.А. Пайчадзе¹,
А.Д. Каприн¹, А.А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Лариса Владимировна Болотина lbolotina@yandex.ru

Результаты исследований оказывают прямое влияние на клиническую практику. Основными критериями эффективности тех или иных методов лечения остаются увеличение общей продолжительности жизни и улучшение ее качества. При лечении распространенных форм плоскоклеточного рака органов головы и шеи может использоваться индукционная химиотерапия, в том числе препаратами платины предпочтительно в комбинации с цетуксимабом. В дальнейшем должны назначаться иммуноонкологические препараты. В перспективе в 1-й линии терапии возможна замена цетуксимаба на пембролизумаб или монотерапия пембролизумабом, что позволяет повысить эффективность лечения и снизить его токсичность. В статье представлены 3 клинических наблюдения, демонстрирующие возможность внедрения результатов клинических исследований в практику.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, платиносодержащая химиотерапия, иммуноонкологические препараты, ниволумаб, пембролизумаб, лекарственная терапия 1-й линии, экспрессия PD-L1

Для цитирования: Болотина Л. В., Дешкина Т. И., Корниецкая А. Л. и др. Влияние результатов международных исследований на выбор лечебной тактики при нерезектабельных формах плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):10–21.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-10-21



Influence of the results of international studies on the choice of treatment tactics for unresectable forms of squamous cell carcinoma of the head and neck

L. V. Bolotina¹, T. I. Deshkina¹, A. L. Kornietskaya¹, S. A. Kravtsov², T. V. Ustinova¹,
A. A. Paychadze¹, A. D. Kaprin¹, A. A. Fedenko¹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

²City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia

The results of the clinical studies have a direct impact on clinical practice. The main criteria for the effectiveness of treatment method are increasing the overall life expectancy and improving its quality. In the treatment of common forms of squamous cell carcinoma of the head and neck, induction chemotherapy can be used, including platinum drugs, preferably in combination with cetuximab. Next immuno-oncological drugs should be prescribed. In the future, in the 1st line of therapy, it is possible to replace cetuximab with pembrolizumab or monotherapy with pembrolizumab, which allows to increase the effectiveness of treatment and reduce its toxicity. The article presents 3 clinical observations that demonstrate the possibility of integration the results of clinical research in practice.

Key words: squamous cell carcinoma of the head and neck, platinum-based chemotherapy, immuno-oncological drugs, nivolumab, pembrolizumab, 1st line drug therapy, PD-L1 expression

For citation: Bolotina L. V., Deshkina T. I., Kornietskaya A. L. et al. Influence of the results of international studies on the choice of treatment tactics for unresectable forms of squamous cell carcinoma of the head and neck. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(2):10–21. (In Russ.).

Введение

Наши представления об оптимальных вариантах лечебных стратегий при всех злокачественных новообразованиях базируются на результатах рандомизированных клинических исследований, которые дают возможность оценить рациональность использования тех или иных лекарственных средств в сравнении с существующими стандартами. В работах последних лет, так же как и на конференциях международного масштаба, не раз поднимался вопрос о том, какой именно показатель целесообразно рассматривать в качестве «золотого стандарта» критериев эффективности? В одной из статей, опубликованных в журнале *CancerWorld* в 2018 г., обсуждается неоднозначность показателей общей выживаемости (ОВ) и качества жизни как основных критериев эффективности инновационной терапии при принятии компетентными органами решения о регистрации новых противоопухолевых лекарственных средств [1]. В частности, автор статьи подчеркивает ограниченность выводов международных исследований: жесткие критерии отбора участников не позволяют в полной мере экстраполировать результаты на реальных пациентов в широкой клинической практике. Отмечено, что из имеющихся в настоящее время на рынке противоопухолевых лекарственных средств лишь 15 % вошли в широкий оборот, обеспечив достижение в исследованиях одной из вышеуказанных целей. В статье также ставится вопрос о необходимости совершенствования процесса регистрации лекарств. Одна из проблем заключается в том, что одобрение препарата и отмена его регистрации не соотносятся с фактом включения препарата в международные рекомендации. Например, бевацизумаб сначала был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лечения метастатического рака молочной железы, а затем одобрение было отозвано, но препарат все еще включен в рекомендации Национальной объединенной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) [2]. Иногда же препараты одобряют при отрицательных результатах нескольких исследований, включавших большое число пациентов, и лишь положительных результатах единственного исследования с существенно меньшим числом участников. Так произошло с сунитинибом, одобренным FDA для адьювантного применения при раке почки, хотя исследователям удалось продемонстрировать лишь увеличение срока до прогрессирования, но не общей продолжительности жизни, к тому же при существенной токсичности [3]. Дополнительные сложности возникают и с оценкой ОВ в определенный момент времени. В ряде исследований четко прослеживается лишь тенденция к расхождению кривых выживаемости, однако в последующем лишь у небольшой части пациентов регистрируется долго-

срочный эффект с впечатляющей общей продолжительностью жизни. Еще одна проблема — токсичность ряда препаратов, характеризующихся высокой противоопухолевой активностью. К примеру, в исследовании *Volero-2* добавление эверолимуса к эксеместану удваивало выживаемость без прогрессирования при метастатическом раке молочной железы, однако в связи с развитием токсических реакций 25 % женщин прервали терапию, что могло повлиять на анализ общей продолжительности жизни [4]. Возможность использования в клинической практике такого рода препаратов с высоким риском развития непереносимых токсических реакций подвергается еще большему сомнению из-за наличия у части пациентов серьезной сопутствующей патологии.

Вероятно, некоторые из вышеприведенных соображений, а также выявление одинаковых мишеней при различных злокачественных новообразованиях стали поводом к проведению исследований с новой стратегией отбора больных. На международном конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в 2018 г. особой наградой был отмечен новый подход, заложенный в 2012 г. и предписывающий разрабатывать протоколы клинических исследований, фокусируясь на анализе содержания биомаркеров в опухолевой ткани, а не на локализации первичной опухоли. Особенность данного подхода заключается в возможности ускоренного одобрения инновационных лекарственных средств. В связи с этим становится еще более важной абсолютная уверенность в том, что проведен правильный отбор пациентов для включения в исследование — без неоправданного риска для них. Авторы нового подхода также отмечают, что увеличение ОВ остается «золотым стандартом» первичной конечной точки клинических исследований, хотя возвращаются к мысли о том, что и возможность отсрочить прогрессирование болезни или добиться существенного уменьшения размеров опухоли на длительный период времени также является значимым результатом применения нового лечебного подхода.

Тем не менее исследования, в которых удается достичь именно увеличения ОВ, представляются наиболее важными для принятия решений об изменении существующей клинической практики. Все это абсолютно справедливо в отношении нерезектабельных форм плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), при котором терапевтическое «окно» для эффективного применения противоопухолевых препаратов невелико, а своевременное и правильное использование режимов с доказанной эффективностью позволяет рассчитывать на максимальный эффект.

На каких же этапах могут использоваться лекарственные средства в лечении ПРГШ? Применение цитостатиков возможно уже в самом начале противоопухолевой терапии. Речь идет о местно-распространенных

первично нерезектабельных опухолях, при которых из локальных методов может быть предложена только лучевая терапия. Добавление к ней цитостатиков – химиолучевая терапия – рассматривается как основной вид лечения большинства пациентов. Однако некоторым пациентам до начала химиолучевой терапии может быть назначено несколько курсов индукционной химиотерапии (ИХТ), что повышает эффективность лечения, в первую очередь увеличивая ОВ. Традиционно как кандидаты для назначения ИХТ рассматривались исключительно пациенты с исходно нерезектабельными опухолями, имеющие при этом хороший функциональный статус (0–1) по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), которым благодаря этому может быть предложена интенсивная (и токсичная) терапия. Эта категория пациентов может быть расширена за счет тех, кому при меньшей распространенности процесса первоначально предлагалась лишь ординоуносящая операция. Долгие годы не удавалось доказать оправданность подобной стратегии. Лишь в 2014 г. были опубликованы положительные результаты исследования эффективности ИХТ у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным ПРГШ [5]. Введение в лечебный план ИХТ в режиме TRP (доцетаксел, цисплатин/карбоплатин, 5-фторурацил) привело к статистически значимому увеличению медианы ОВ и утверждению данного режима как единственного стандарта ИХТ. Медиана ОВ в основной группе составила 54,7 мес против 31,7 мес в группе сравнения (отношение рисков (ОР) 0,74, 95 % доверительный интервал 0,56–0,97, $p = 0,031$). Трехлетняя ОВ составила 57,5 и 46,5 % соответственно, что позволило достичь первичной конечной точки и убедительно подтвердить целесообразность последовательного лечения у отобранной группы пациентов. Важным результатом исследования стал вывод об отсутствии статистически значимых различий в объеме сопутствующей терапии между группами. Таким образом, на данном этапе можно сделать 2 основных промежуточных вывода:

1. Проведение ИХТ показано правильно отобранной группе больных местно-распространенным ПРГШ (при локализованном процессе – тем пациентам, у которых исходно может быть выполнена только ординоуносящая операция). ИХТ увеличивает частоту полного регресса опухоли (42,5 % против 28 %), медиану срока до прогрессирования (30,5 мес против 18 мес) и медиану ОВ.
2. TRP – единственный режим ИХТ, эффективность которого доказана.

Приведем клиническое наблюдение, иллюстрирующее данные заключения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Д., 1962 года рождения. Диагноз: рак ротоглотки слева, сТ3N3M0, III стадия. По данным гисто-

логического исследования верифицирован плоскоклеточный ороговевающий рак слизистой оболочки ротоглотки. При иммуногистохимическом исследовании выявлена положительная реакция с антителами к p16.

При цитологическом исследовании лимфатического узла (ЛУ) шеи слева выявлены признаки метастаза плоскоклеточной карциномы. При исследовании ЛУ шеи справа обнаружены клетки крови, бесструктурные массы, лимфоидные элементы различной степени зрелости, рассеянные лейкоциты, голые ядра разрушенных клеток; опухолевые клетки не обнаружены (картина реактивной лимфоидной гиперплазии).

Анамнез. В сентябре 2019 г. появились жалобы на боли в горле при глотании. При фиброларингоскопии от 22.11.2019 носовые ходы свободны, раковины нормального строения, хоаны не сужены. Просвет носоглотки свободен. Слизистая оболочка носо-, рото-, гортаноглотки гладкая. Мягкое небо эластично. Задние небные дужки симметричны, нормального строения. Небные миндалины при ретроградном осмотре не изменены. Корень языка эластичен, подвижен, без явных признаков инфильтрации. Грушевидные синусы свободны с обеих сторон. Надгортанник обычной формы и размеров. Все элементы гортани сохранены, четко визуализируются. Обе половины гортани подвижны, голосовые складки полностью смыкаются при фонации. Подскладочный отдел свободен. Заключение: на доступных для осмотра участках носо-, рото-, гортаноглотки, гортани опухолевой патологии не выявлено.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) лицевого черепа с внутривенным контрастированием от 18.11.2019 выявлено увеличение всех миндалин глоточного кольца ($16 \times 10 \times 15$ мм с ровными контурами); структура миндалин однородная, кроме левой небной миндалины. Левая небная миндалина увеличена до 15×26 мм, неоднородной структуры, с неровными контурами, левая стенка глотки на этом уровне отечна, просвет деформирован. Ретрофарингеальный ЛУ слева размерами 16×11 мм. В верхней и средней трети шеи слева – увеличенные ЛУ, формирующие конгломерат неоднородной структуры размерами 31×57 мм. В нижней трети шеи слева – ЛУ однородной структуры диаметром 11 мм, расположенные цепочкой (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании шеи, органов брюшной полости от 18.11.2019 по ходу сосудистого пучка шеи слева от подчелюстной области до надключичной визуализируются ЛУ гипоехогенной гетерогенной структуры размерами до 34×28 мм, по ходу сосудистого пучка шеи справа визуализируются расположенные цепочкой ЛУ сохранной структуры (максимальные размеры 31×11 мм, периферический слой не более 4 мм). В органах брюшной полости онкологической патологии не обнаружено. Заключение: эхографическая картина метастазов шейных ЛУ II–IV групп, суспенциозные ЛУ шеи справа.

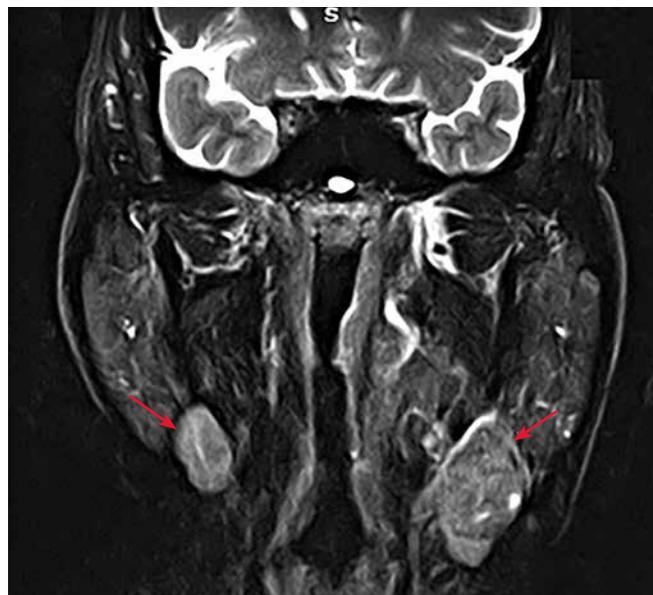
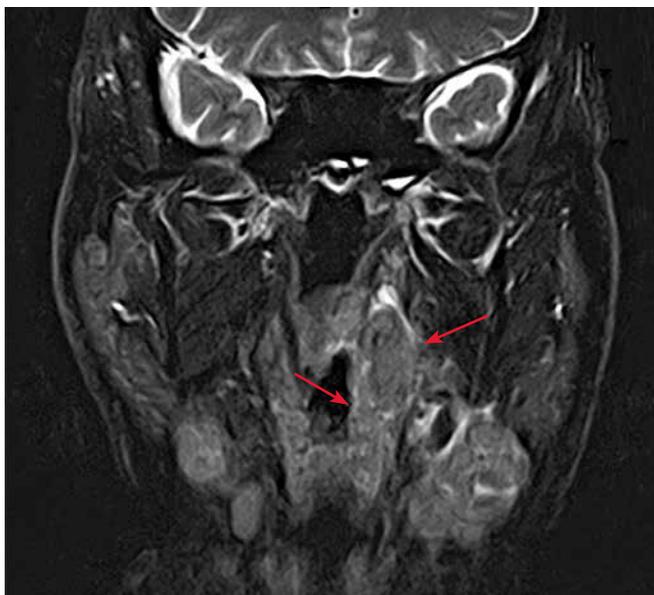


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациента Д. до начала индукционной химиотерапии, фронтальные срезы. Первичный очаг и увеличенные лимфатические узлы (стрелки)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of patient Д. before induction chemotherapy, frontal sections. Primary focus and enlarged lymph nodes (arrows)

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 19.11.2019 онкологической патологии не выявлено.

По результатам позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ (04.12.2019), констатируется гиперметаболическая активность миндалин глоточного кольца (максимальный стандартизированный уровень накопления радиофармпрепарата 16,62) с деформацией левой стенки и сужением глотки. Высокая метаболическая активность конгломерата ЛУ шеи слева (максимальный стандартизированный уровень накопления 4,18), наиболее вероятен вторичный характер.

Ввиду местной распространенности опухолевого процесса и гистологической структуры опухоли с целью органосохраняющего лечения на 1-м его этапе рекомендовано проведение ИХТ в режиме TPF (цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день + доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут в 1–4-й дни). ИХТ проведена с 19.12.2019 по 03.02.2020.

При обследовании после завершения ИХТ наблюдалась положительная динамика — частичный регресс как первичного очага, так и конгломерата измененных ЛУ шеи. При МРТ лицевого черепа с внутривенным контрастированием от 10.02.2020 установлено, что левая небная миндалина не увеличена (8 × 13 мм, ранее 15 × 26 мм), неоднородной структуры, с неровными четкими контурами, левая стенка глотки на этом уровне отечна, просвет деформирован, без очагового накопления контрастного вещества. Ретрофарингеальный ЛУ слева размерами 14 × 10 мм (ранее 17 × 15 мм) прилегает к внутренней сонной артерии. В верхней и средней третях шеи слева визуализируются увеличенные ЛУ Па и Пб групп, формирующие

конгломерат размерами до 9 × 24 мм (ранее 31 × 57 мм). В нижней трети шеи слева расположены цепочкой ЛУ Vb группы диаметром до 8 мм (ранее 11 мм), однородной структуры (рис. 2). При ультразвуковом исследовании шеи, брюшной полости от 11.02.2020 по ходу сосудов шеи слева определяется цепочка увеличенных ЛУ: в верхней трети — до 19 × 13 × 21 мм, в средней — до 11 × 6 × 9 мм, в нижней — до 11 × 7 × 12 мм (ранее 34 × 28 мм). В брюшной полости нет признаков очаговых образований.

Таким образом, высокая эффективность ИХТ позволила получить выраженный ответ на 1-м этапе лечения, а в последующем завершить комбинированное консервативное лечение.

Следующая клиническая ситуация, которая определяет показания к проведению лекарственной терапии при ПРГШ, — прогрессирование заболевания после локального лечения. В эту группу входят и те пациенты с обширным распространением опухоли и/или двусторонним вовлечением в процесс лимфоколлекторов, для которых невозможно исходно сформировать безопасные по объему поля облучения, а также немногочисленные пациенты с первично-метастатическим процессом (около 10 %). Среди тех, кто ранее прошел лечение с включением производных платины, необходимо выделить пациентов с платиночувствительными рецидивами. Принято считать, что рецидивы, возникшие через 6 мес и более после применения препаратов платины, должны быть отнесены к платиночувствительным, и для их лечения следует вновь использовать режимы на основе производных платины.

Для определения оптимального режима лекарственной терапии этой группы больных проведено множество

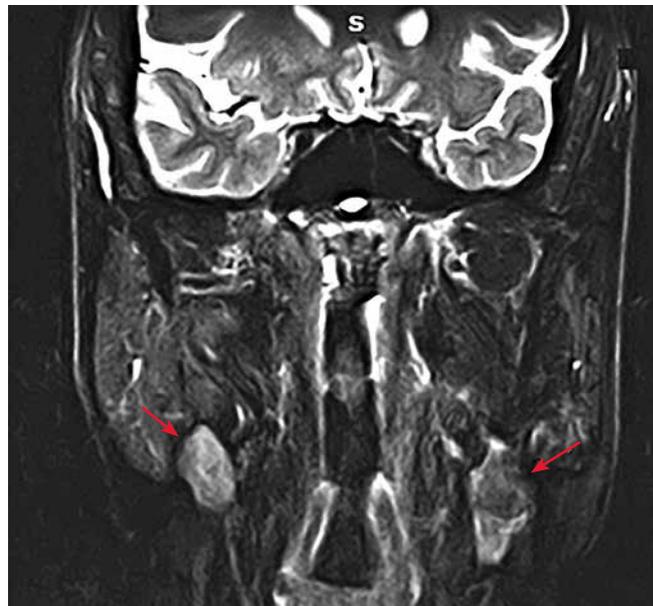
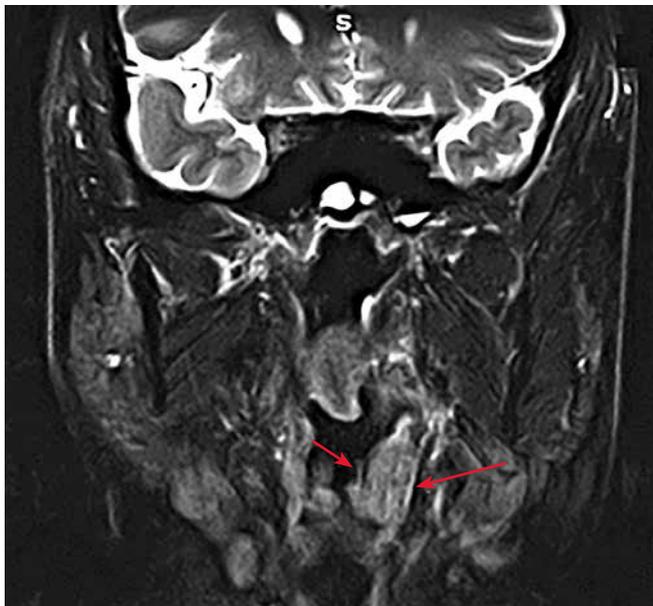


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография пациента Д. после 3 курсов индукционной химиотерапии, фронтальные срезы. Уменьшение размеров первичного очага и измененных лимфатических узлов шеи (стрелки)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of patient Д. after 3 courses of induction chemotherapy, frontal sections. Reducing of the primary focus and enlarged neck lymph nodes (arrows)

исследований, которые, однако, не принесли оптимистичных результатов. Начало этим исследованиям было положено еще в 80-х годах прошлого столетия. Авторы изучали монорежимы терапии цитостатиками — метотрексатом, цисплатином, затем пытались повысить эффективность лечения путем использования комбинированных схем [6–9]. Однако медиана ОВ в этих исследованиях варьировала от 3,7 до 7,8 мес. Таким образом, ни один из изученных режимов не дал желаемого результата. Дальнейший поиск возобновился после появления препаратов таксанового ряда. Но проведенное в 2005 г. исследование М.К. Gibson и соавт. по сравнению эффективности 2 режимов терапии: цисплатином в сочетании с 5-фторурацилом и карбоплатином в сочетании с паклитакселом, хотя и позволило достичь 8-месячной медианы ОВ, но не выявило преимуществ одного режима перед другим (8,7 мес против 8,1 мес, $p = 0,49$) [10]. Серьезные надежды на возможность разработки эффективного режима лечения ПРГШ появились после проведения экспериментальных работ, продемонстрировавших синергизм цисплатина и цетуксимаба в отношении угнетения роста опухоли [11]. В серии экспериментов *in vivo* Z. Fan и соавт. сравнили степень уменьшения объема опухоли при использовании цетуксимаба, цисплатина, а также их комбинации. При применении только цетуксимаба или только цисплатина опухоль к 35-му дню терапии продолжала расти, в то время как введение цисплатина в сочетании с цетуксимабом ингибировало ее рост, который не возобновлялся в течение последующих 6 мес наблюдения за животными. На основании этих ре-

зультатов было организовано исследование III фазы EXTREME с участием пациентов с платиночувствительными рецидивами ПРГШ. Это исследование подтвердило возможность увеличения медианы ОВ при добавлении цетуксимаба к платиносодержащему режиму химиотерапии PF (цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил). Более высокая частота ответа на комбинированную терапию с добавлением таргетного препарата привела к статистически значимому увеличению показателей выживаемости: абсолютный прирост медианы ОВ составил 2,7 мес (ОР 0,8, $p = 0,04$), медианы выживаемости без прогрессирования — 2,3 мес (ОР 0,56, $p = 0,001$) [12]. Медиана ОВ в исследовательской группе (10,1 мес) стала на долгие годы ориентиром, с которым сравнивались все новые лечебные комбинации. Это заставило рассматривать режим EXTREME как наилучший вариант 1-й линии терапии платиночувствительных ПРГШ.

Проведенный в последующем дополнительный анализ результатов исследования продемонстрировал преимущество добавления цетуксимаба к химиотерапии как у пациентов с р16-положительными, так и р16-отрицательными опухолями, хотя при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) опухолях показатели были ожидаемо лучше [13]. Следует отметить, что инфицирование ВПЧ не только определяет большую вероятность получения непосредственного ответа на лекарственное лечение, но и является предиктором увеличения общей и безрецидивной выживаемости. В исследовании, проведенном американскими авторами с использованием базы данных

программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, «Наблюдение, эпидемиология и исходы»), были оценены показатели выживаемости 4930 пациентов с неметастатическим раком ротоглотки, прошедших лечение в 2013–2014 гг. Среди них 72,2 % имели ВПЧ-ассоциированные опухоли. Двухлетняя опухолеспецифическая смертность оказалась статистически значимо ниже в группе пациентов с инфицированием ВПЧ (4,8 % против 16,3 %, $p < 0,0001$) [14].

Однако неудобство 96-часовых введений 5-фторурацила (режим EXTREME) и высокая частота развития мукозита заставляли исследователей продолжать поиск альтернативных режимов платиносодержащей терапии для этой группы пациентов. Самой привлекательной с этой точки зрения оказалась схема TPE с заменой 5-фторурацила на доцетаксел. Рандомизированное исследование III фазы по прямому сравнению этих режимов, окончательные результаты которого были представлены в 2019 г. на конгрессе ASCO, продемонстрировало возможность снизить частоту развития мукозита, повысить комфортность лечения за счет исключения 96-часовых инфузий цитостатика и увеличить частоту объективного ответа до 46 %. Всего 4 курса терапии в исследуемом режиме (доцетаксел, цисплатин, цетуксимаб) обеспечили получение результатов, сопоставимых с результатами 6 курсов в режиме EXTREME: медиана ВДП составила 6,0 и 6,1 мес соответственно (ОР 0,88, $p = 0,17$), ОВ – 14,5 и 13,4 мес (ОР 0,87, $p = 0,15$). Через 3 года наблюдения оставались живы 20,1 % пациентов, проходивших терапию в исследуемом режиме, и только 12,3 % пациентов, проходивших терапию в режиме EXTREME [15]. Положительные результаты этого сравнительного исследования позволяют внедрить новый режим лечения в клиническую практику как оптимальную альтернативу существующему стандарту.

Для демонстрации высокой эффективности режима TPE приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 2

Пациент М., 1973 года рождения. Диагноз: рак правой половины языка с распространением на дно полости рта, боковую стенку ротоглотки, сT4aN3M0, IV стадия. При гистологическом исследовании верифицирован плоскоклеточный неороговевающий рак. При цитологическом исследовании ЛУ шеи слева, справа и подчелюстного ЛУ слева выявлены признаки метастазов плоскоклеточного рака.

Анамнез. В июне 2019 г. появились жалобы на затруднения при артикуляции и приеме пищи, которые постепенно усиливались. В августе присоединились боли в правой половине полости рта. При МРТ лицевого черепа с внутривенным контрастированием 13.08.2019 в ротовой полости на фоне артефактов выявлен опухолевый инфильтрат с вовлечением передней и средней трети языка, более выраженным справа. Опухоль распространяется за срединную линию. Отмечается переход на мягкие ткани дна ротовой полости справа, с инфильтрацией подбородочно-язычной, подъязычно-язычной, челюстно-подъязычной мышцы. Общие размеры опухоли 43 × 29 × 45 мм. В левой подчелюстной области – измененный ЛУ неоднородной структуры размерами 25 × 21 мм. По ходу сосудисто-нервных пучков с обеих сторон визуализированы многочисленные ЛУ: слева в верхней трети – диаметром 13 мм, в средней трети – 25 мм, справа в верхней трети – 12 мм, в средней трети – группа ЛУ (в наибольшем измерении 24 мм). Заключение: опухоль языка и мягких тканей дна ротовой полости, множественные вторично измененные ЛУ (рис. 3).

С учетом обширной распространенности процесса с сентября по ноябрь 2019 г. проведено 4 курса лекарственной

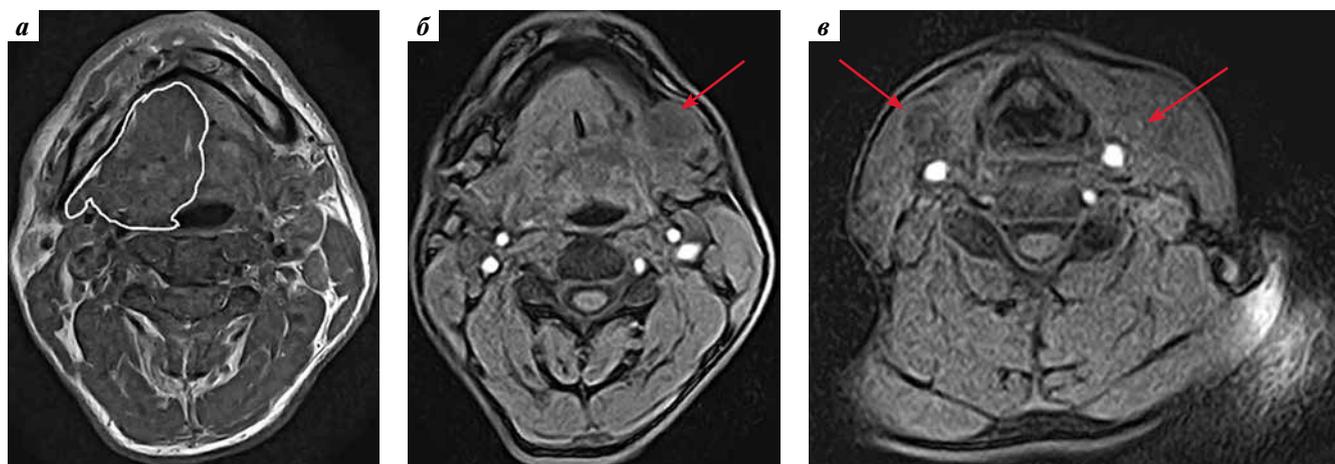


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациента М. до начала лечения, горизонтальные срезы: а – первичная опухоль (контур); б – метастазы в подчелюстных лимфатических узлах слева (стрелка); в – метастазы в шейных лимфатических узлах справа и слева (стрелки)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of patient M. before treatment, horizontal sections: а – primary tumor (contour); б – metastases in submandibular lymph nodes on the left (arrow); в – metastases in cervical lymph nodes on the right and left (arrows)

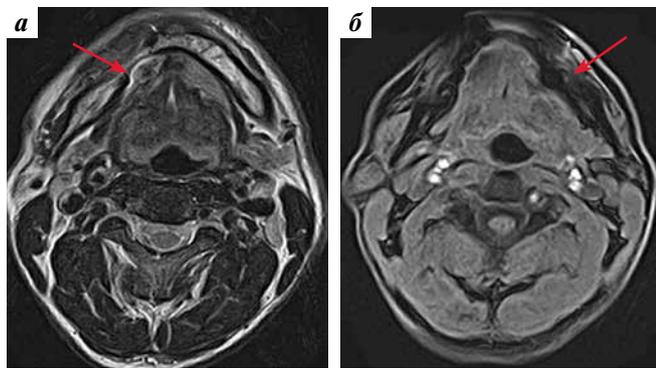


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография пациента М. после 4 курсов терапии в режиме ТРЕ, горизонтальные срезы: а – регресс первичного очага; б – полная резорбция метастазов в подчелюстной области слева

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of patient M. after 4 courses of therapy in TPE regimen, horizontal sections: a – regression of the primary focus; б – complete resorption of metastases in the submandibular region on the left

терапии в режиме ТРЕ (доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 + цисплатин в дозе 75 мг/м^2 + цетуксимаб в дозе 400 мг/м^2 (нагрузочная доза), далее в дозе 250 мг/м^2 еженедельно). Через 12 нед лечения зафиксирована выраженная положительная динамика опухолевого процесса. При сравнении данных МРТ лицевого черепа с динамическим контрастным усилением от 03.12.2019 и 13.08.2019 установлено, что ранее выявленная объемная зона патологического накопления контрастного вещества в правых отделах средней трети языка с переходом на дно и частично корень языка не определяется. В области дна полости рта зон измененного сигнала не обнаружено (ранее была констатирована инвазия опухоли). Отмечено уменьшение размеров ранее выявленных измененных левых подчелюстных ЛУ до $15 \times 8 \text{ мм}$ (ранее $20 \times 25 \text{ мм}$) и исчезновение в них очагов некроза; справа на уровне средней трети шеи визуализирован единственный ЛУ размерами $17 \times 6 \text{ мм}$ неоднородной структуры (ранее были выявлены 2 ЛУ с некрозом размерами 16×16 и $11 \times 12 \text{ мм}$). Слева в средней трети шеи визуализированы ЛУ размерами 16×8 и $16 \times 19 \text{ мм}$ (ранее $33 \times 32 \text{ мм}$ с некрозом). Заключение: выраженная положительная динамика в состоянии измененных ЛУ шеи и подчелюстных зон. Убедительных опухолевых изменений в области языка не выявлено (рис. 4).

Для более точной трактовки характера изменений, выявленных при МРТ, 18.12.2019 выполнена ПЭТ-КТ, в ходе которой выявлена невысокая метаболическая активность радиофармпрепарата в области кончика языка и в единичных подчелюстных ЛУ слева, а также отсутствие признаков объемных образований и структурных изменений. Других очагов метаболической активности при исследовании с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой не обнаружено.

Представленное наблюдение ярко демонстрирует возможность достижения хороших результатов даже при очень обширном местном процессе в случае использования наиболее эффективных режимов терапии,

преимущество которых доказано в клинических исследованиях.

Более сложную проблему представляет лечение пациентов с платинорефрактерными рецидивами, возникающими на фоне платиносодержащей терапии или в течение 6 мес после нее. Все ведущие эксперты рассматривают включение этой категории пациентов в клинические исследования как предпочтительный вариант терапии после возникновения платинорефрактерных рецидивов. Однако число таких исследований в нашей стране крайне ограничено, что, конечно, актуализирует проблему выбора 2-й линии терапии в широкой клинической практике. До недавнего времени варианты 2-й линии терапии были ограничены применением ранее не использованных цитостатиков (доцетаксела, метотрексата) или цетуксимаба в случае неоптимального режима терапии 1-й линии. Сегодня мы можем предложить альтернативу группе пациентов с платинорефрактерными рецидивами. (К этой категории также должны быть отнесены и те, у кого рецидив возник на фоне химиолучевой терапии с радиомодификацией производными платины или в течение 6 мес после ее завершения.) Речь идет об использовании лекарственных препаратов особой группы, воздействующих на рецепторы сигналов программируемой клеточной смерти, расположенных на поверхности опухолевых и ряда иммунных клеток (PD-L1). Исходно идея применения иммуноонкологических препаратов при ПРГШ опиралась на два основных факта, которые позволяли предположить, что оно будет эффективным. Наиболее частой причиной ВПЧ-отрицательных опухолей считается курение, которое усугубляет мутационную нагрузку, что приводит к образованию большого числа неоантигенов. Высокая иммуногенность ВПЧ-ассоциированных опухолей обусловлена наличием вирусной инфекции. Дополнительная возможность подавления иммуносупрессивного микроокружения позволяет усиливать противоопухолевый эффект иммунных препаратов.

Эффективность иммунотерапии платинорефрактерного ПРГШ доказана в 2 ключевых исследованиях – CheckMate 141 [16] и Keynote 040 [17]. Необходимо сразу подчеркнуть, что, несмотря на кажущуюся схожесть популяций больных в этих исследованиях, имеются некоторые различия, которые, как оказалось позже, сыграли ключевую роль при статистическом анализе результатов в исследовании пембролизумаба. В обоих исследованиях принимали участие пациенты с нерезектабельным рецидивным или метастатическим ПРГШ; выборку пациентов не делили на группы по уровню экспрессии PD-L1, однако гистологические блоки должны были быть доступными для последующего анализа. Различия в выборках были связаны с возможностью включения в CheckMate пациентов ($n = 141$), у которых прогрессирование заболевания наблюдалось

на фоне платиносодержащей терапии или в течение 6 мес после нее. В отличие от этого в Keynote 040 участвовали только пациенты с прогрессированием через 3 мес и более после завершения терапии препаратами платины. Вероятно, сейчас мы могли бы отнести эти рецидивы к потенциально платиночувствительным. Еще одним существенным отличием было то, что в Keynote 040 участвовали пациенты, у которых объем предшествующей терапии была меньшим: только у 6 (1,2 %) из 495 пациентов она включала 3 или более линии (в CheckMate 141 таких пациентов было 72 (19,9 %) из 361). Группы сравнения в обоих исследованиях получали единообразную терапию по выбору исследователя – доцетаксел, метотрексат или цетуксимаб. Первичная цель также была одинаковой и подразумевала оценку ОВ. Однако в исследовании ниволумаба было продемонстрировано статистически значимое преимущество исследуемого режима, тогда как в исследовании пембролизумаба различия с результатами группы сравнения оказались статистически незначимыми. При этом у пациентов, в опухоли у которых выявлена экспрессия PD-L1 (combined positive score (CPS) >1), порог статистической значимости был достигнут. Последующий анализ позволил установить увеличение эффективности терапии пембролизумабом и преимущества его применения перед терапией цитостатиками или цетуксимабом при росте уровня экспрессии PD-L1. Так, при CPS >1 медиана ОВ на фоне монотерапии пембролизумабом составила 8,7 мес с абсолютным увеличением числа больных, проживших более 1 года, на 13 %, а при CPS >50 медиана ОВ возросла до 11,6 мес с абсолютным приростом числа проживших более 1 года до 21 %. Кроме того, авторы проанализировали влияние последующей терапии на ОВ, а также оценили вклад использования ингибиторов PD1 в лечение пациентов с ПРГШ. И оказалось, что медиана ОВ

пациентов группы контроля из исследования Keynote 040 без последующего лечения составила 4,5 мес, при любом последующем лечении, кроме терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, – 9,7 мес, при терапии иммуноонкологическими препаратами – 20,1 мес [17]. Таким образом, серьезная заслуга этого исследования состоит в том, что было установлено нарастание эффективности иммунотерапии ПРГШ в монорежиме при увеличении уровня экспрессии PD-L1. Это свидетельствует о важности использования данной группы препаратов на одном из этапов лечения. Результаты этих двух важнейших исследований позволили утвердить ниволумаб и пембролизумаб как препараты выбора для пациентов с отсутствием ответа на терапию препаратами платины.

В качестве иллюстрации приводим клинический случай эффективного применения иммуноонкологических препаратов.

Клиническое наблюдение 3

Больной К., 1966 года рождения. Диагноз: рак ротоглотки, урТхN3M0, p16-отрицательный.

Анамнез. В июне 2017 г. по поводу предполагаемой боковой кисты шеи слева (рис. 5) в отделении челюстно-лицевой хирургии проведена операция. При гистологическом исследовании высказано предположение о наличии плоскоклеточного рака. С учетом нерадикального характера первой операции 01.08.2017 выполнена расширенная лимфаденэктомия слева с резекцией мягких тканей шеи и внутренней яремной вены и реконструктивно-пластическим компонентом. При гистологическом исследовании верифицирован плоскоклеточный рак. Рекомендовано динамическое наблюдение, однако в онкологическом диспансере по месту жительства проведены 3 курса полихимиотерапии (карбоплатином в сочетании с 5-фторурацилом) из запланированных 6 (в связи с лейкопенией)



Рис. 5. Компьютерная томография пациента К. до выполнения расширенной лимфаденэктомии слева

Fig. 5. Computed tomography of patient K. before performing an extended lymphadenectomy on the left

и лучевая терапия (суммарная очаговая доза 50 Гр на шею и надключичную зону справа, 64 Гр на шею слева, 58 Гр на носо-, рото- и гортаноглотку). Лечение завершено в декабре 2017 г. Через 3 мес, в марте 2018 г., зафиксировано прогрессирование заболевания — метастатическое поражение ЛУ паратрахеальной области слева (рис. 6). Проведено удаление ЛУ и клетчатки паратрахеальной области слева 04.04.2018 и 3 курса полихимиотерапии цисплатином в сочетании с гемцитабином. В феврале 2019 г. зарегистрирована генерализация процесса — поражение ЛУ средостения (рис. 7). Пациент по собственной инициативе отдал материал на иммуногистохимическое исследование, в результате которого выявлена экспрессия PD-L1 более чем в 60 % клеток.

С учетом предшествующего использования препаратов платины пациенту назначена с 19.03.2019 терапия пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 нед. При обследовании 12.04.2019 выявлен первичный очаг на левой боковой стенке ротоглотки, что могло быть «эффектом» иммунотерапии (рис. 7).

Пациент продолжает лечение по настоящее время, переносит хорошо, токсические реакции не наблюдались. Таким образом, длительность иммунотерапии пембролизумабом составляет 12 мес, обеспечивая длительный контроль над заболеванием (рис. 8).

Следующее исследование, меняющее взгляд на 1-ю линию терапии пациентов с нерезектабельным ПРГШ, — Keynote 048. Это уникальное исследование с довольно сложным дизайном, в котором поставлено несколько принципиально важных для клинической практики задач: определить возможность полной замены тяжелого режима 1-й линии химиотерапии с включением цетуксимаба (режима EXTREME) на монотерапию пембролизумабом в зависимости от уровня экспрессии лиганда PD-L1, а также оценить целесообразность замены цетуксимаба на пембролизумаб в данной лечебной схеме [18]. В исследование разрешалось включать пациентов независимо от наличия данных об уровне экспрессии PD-L1, однако образцы опухоли должны были быть доступны для анализа. ОВ последовательно

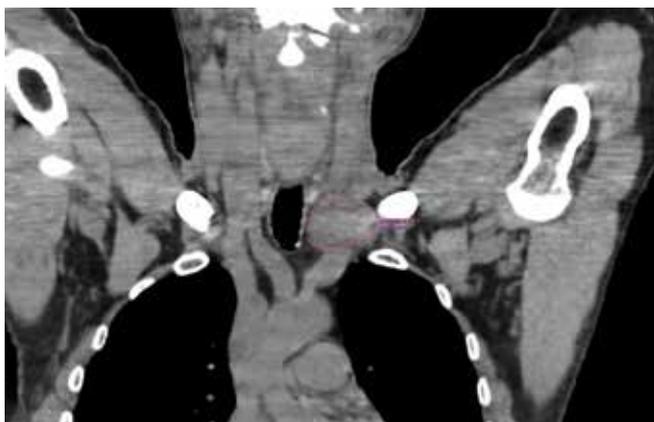


Рис. 6. Компьютерная томография пациента К. через 3 мес после лечения. Метастазы в лимфатических узлах паратрахеальной области слева
Fig. 6. Computed tomography of patient K. 3 months after treatment. Metastases in the lymph nodes of the left paratracheal region

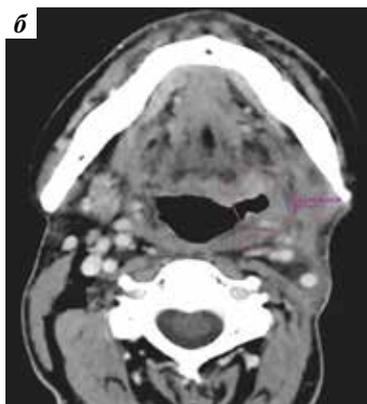


Рис. 7. Компьютерная томография пациента К.: а — генерализация процесса. Метастазы в лимфатических узлах средостения; б — на фоне терапии пембролизумабом. Первичный очаг на левой боковой стенке ротоглотки — «эффект» терапии
Fig. 7. Computed tomography of patient K.: a — generalization of the process. Metastases in the mediastinal lymph nodes; б — during the pembrolizumab therapy. Primary focus on the left side wall of the oropharynx — “effect” of therapy

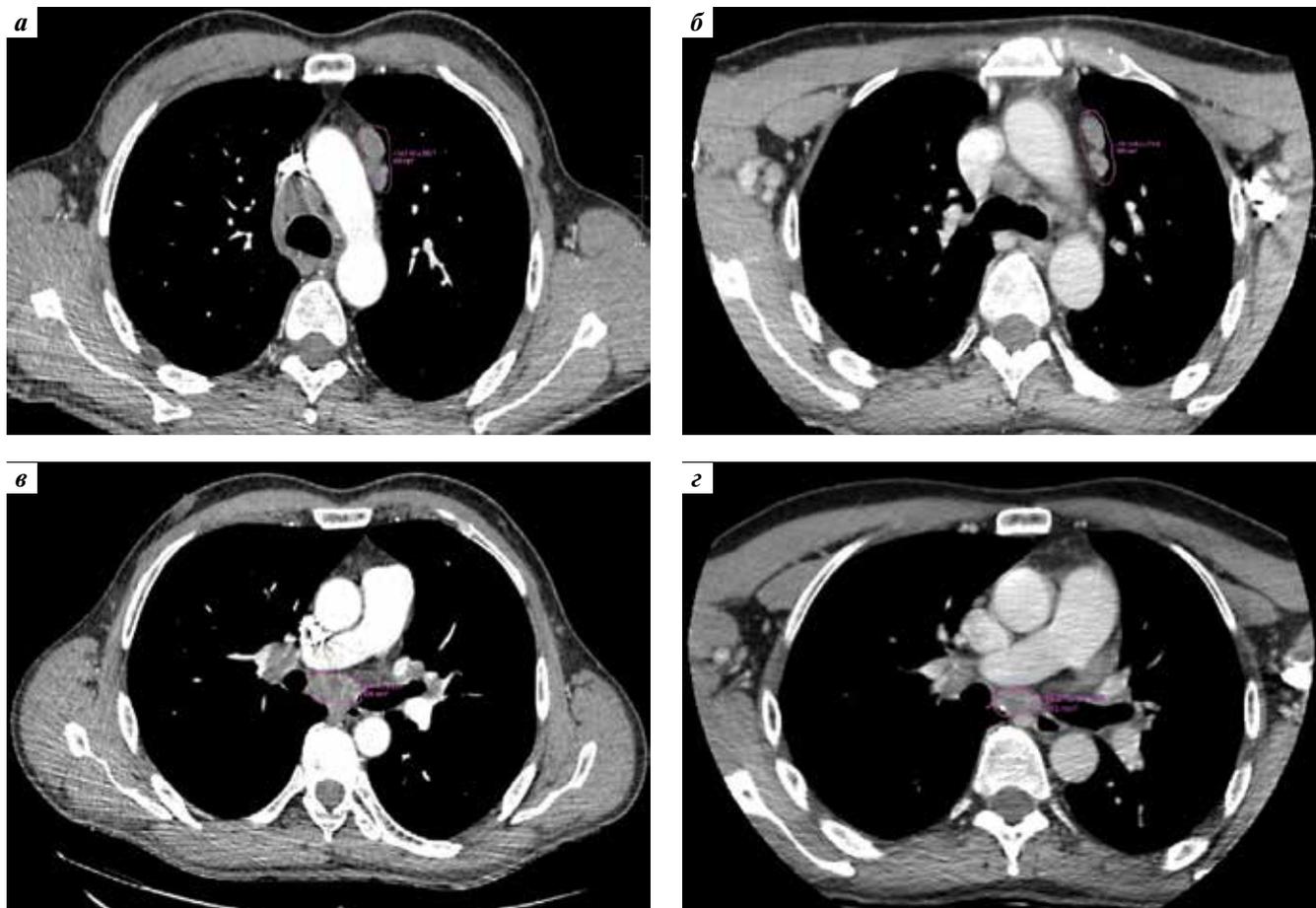


Рис. 8. Компьютерная томография пациента К. Динамика на фоне терапии пембролизумабом: уменьшение размеров лимфатических узлов в средостении: а, в – в мае 2019 г.; б, г – в январе 2020 г.

Fig. 8. Computed tomography of patient K. Dynamics during the pembrolizumab therapy: reduction of the lymph nodes in the mediastinum: а, в – in May 2019; б, г – in January 2020

изучалась в подгруппах пациентов с $CPS \geq 20$, $CPS \geq 1$ и в общей выборке. Первые результаты сравнения монотерапии пембролизумабом и режима EXTREME были доложены на конгрессе ESMO 2018. Статистически значимого увеличения ОБ удалось достичь в подгруппах с $CPS \geq 20$ и $CPS \geq 1$, но не в общей выборке. На конгрессе ASCO в 2019 г. были обнародованы результаты сравнения химиотерапии с включением пембролизумаба и аналогичного режима с включением цетуксимаба (EXTREME). Оказалось, что при замене цетуксимаба на пембролизумаб лучшие результаты получены как при $CPS \geq 20$, так и при $CPS \geq 1$, а главное – в общей выборке пациентов, проходивших терапию в исследуемом режиме. Однако некоторые вопросы остались без ответа. В частности, почему не наблюдалось статистически значимых различий в частоте объективного ответа и выживаемости без прогрессирования в группе монотерапии пембролизумабом и в группе комбинированной терапии? На фоне монотерапии пембролизумабом частота объективного ответа была ниже, чем на фоне химиотерапии с включением цетук-

симаба (16,9 % против 36 %), однако длительность ответа при терапии пембролизумабом была статистически значимо больше (22,6 мес против 4,5 мес). Этот факт важен для выбора варианта лечения, в особенности при наличии выраженных симптомов заболевания, когда достижение объективного ответа является одной из основных целей терапии. Химиотерапия с добавлением пембролизумаба обеспечила частоту объективного ответа, сопоставимую с таковой при использовании режима EXTREME, хотя длительность ответа при добавлении пембролизумаба оказалась больше. Таким образом, для пациентов с выраженными симптомами болезни комбинация химиотерапии с применением пембролизумаба может рассматриваться как оптимальный вариант 1-й линии лечения. Токсичность монотерапии оказалась ниже, чем токсичность режима EXTREME, но сопоставимой с токсичностью химиотерапии с включением цетуксимаба и пембролизумаба. Полученные результаты стали основанием для того, чтобы FDA одобрила применение пембролизумаба в сочетании с химиотерапией в качестве

1-й линии лечения больных рецидивным неоперабельным и метастатическим ПРГШ, что может поменять в ближайшем будущем клиническую практику и в нашей стране. В настоящее время нам, пожалуй, следует взять на заметку, что определение уровня экспрессии PD-L1 должно стать обязательным для всех больных ПРГШ, у которых невозможно проведение локального лечения.

Заключение

Итак, успехи, которых нам удается достичь в лечении рецидивного неоперабельного и метастатического ПРГШ, опираются на данные хорошо спланированных рандомизированных исследований, убедительно доказавших возможность увеличения продолжительности жизни пациентов и улучшения ее качества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beishon M. Too high or too low? ESMO's clinical benefit scale fuels debate over approval thresholds. *CancerWorld* 2018;(81):5–11.
2. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2019. P. 68.
3. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S. et al. Adjuvant sunitinib in high risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1611406.
4. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653.
5. Ghi M.G., Paccagnella A., Ferrari D. et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) *versus* induction docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl):6004. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.6004.
6. Grose W.E., Lehane D.E., Dixon D.O. et al. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* 1985;69(6):577–81.
7. Williams S.D., Velez-García E., Esessee I. et al. Chemotherapy for head and neck cancer: comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin *versus* methotrexate. *Cancer* 1986;57(1):18–23.
8. Forastiere A., Metch B., Schuller D.E. et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil *versus* methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck. Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1245–51. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245.
9. Jacobs C., Lyman G., Velez-García E. et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10(2):257–63. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.2.257.
10. Gibson M.K., Li Y., Murphy B. et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil *versus* cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3562–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.057.
11. Fan Z., Baselga J., Masui H., Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res* 1993;53(19):4637–42.
12. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656.
13. Vermorken J.B., Psyrri A., Mesia R. et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol* 2014;25(4):801–7. DOI: 10.1093/annonc/mdt574.
14. Fullerton Z.H., Butler S.S., Mahal B.A. et al. Short-term mortality risks among patients with oropharynx cancer by human papillomavirus status. *Cancer* 2020;126(7):1424–33. DOI: 10.1002/encr.32652.
15. Guigay J., Mesia R., Bourhis J. et al. TPExtreme randomized trial: TPEX *versus* EXTREME regimen in 1 line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(15 Suppl):TPS6087. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps6087.
16. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayettee J. et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252.
17. Cohen E.E.W., Harrington K.J., Tournau C.L. et al. Pembrolizumab *versus* methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
18. Rischin D., Harrington K.J., Greil R. et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl):6000.

Вклад авторов

Л.В. Болотина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Т.И. Дешкина: проведение лекарственной терапии, описание клинического наблюдения;
 А.Л. Корниецкая: описание клинического наблюдения;
 С.А. Кравцов: выполнение операций, описание клинического наблюдения, редактирование иллюстраций;
 Т.В. Устинова, А.А. Пайчадзе: сбор данных для анализа;
 А.Д. Каприн, А.А. Феденко: анализ полученных данных.

Authors' contributions

L.V. Bolotina: reviewing of publications on the article's theme, article writing;

T.I. Deshkina: conducting drug therapy, case review;

A.L. Kornetskaya: case review;

S.A. Kravtsov: performing operations, case review, editing illustrations;

T.V. Ustinova, A.A. Paychadze: obtaining data for analysis;

A.D. Kaprin, A.A. Fedenko: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Т.И. Дешкина / T.I. Deshkina: <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>

А.Л. Корниетская / A.L. Kornetskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>

С.А. Кравцов / S.A. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0002-0681-8976>

Т.В. Устинова / T.V. Ustinova: <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>

А.А. Пайчадзе / A.A. Paychadze: <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 09.03.2020. **Принята к публикации:** 10.06.2020.

Article submitted: 09.03.2020. **Accepted for publication:** 10.06.2020.

Результаты использования свободных остеомиофасциальных трансплантатов для одномоментной реконструкции комбинированных пострезекционных дефектов лица с интраоральным компонентом

А.С. Шарапов¹, В.Ю. Ивашков², А.М. Мудунов³, М.В. Болотин³, М. Бектемиров³, А.Э. Рапортинова⁴

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

²Клиническая больница «Медси» в Боткинском проезде; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 3 и 4;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Антон Сергеевич Шарапов ant.sharapo@yandex.ru

Цель исследования — оценить результаты применения свободных остеомиофасциальных лоскутов в реконструкции комбинированных пострезекционных дефектов лица с интраоральным компонентом.

Материалы и методы. Прооперированы 53 пациента. Интраоральный компонент дефекта замещен *m. flexor hallucis longus* при реконструкции малоберцовым лоскутом ($n = 27$), *m. vastus lateralis* при реконструкции антеролатеральным лоскутом бедра ($n = 11$), *m. subscapularis* при использовании лоскута с включением угла лопатки ($n = 15$). Анализировали частоту послеоперационных осложнений, а также сроки проведения дентальной имплантации.

Результаты. Средний срок пребывания в стационаре составил 15 сут. Основными осложнениями со стороны реципиентной зоны были местное воспаление в области реконструкции — в 2 (3,8 %) случаях; гематома на шее — в 2 (3,8 %); образование свищей — в 1 (1,9 %), полный некроз лоскута — в 1 (3,7 %), гипертрофические разрастания грануляционной ткани на мышечных компонентах лоскутов — в 3 (5,7 %). Основные осложнения со стороны донорской зоны: у 2 (13,3 %) пациентов после использования химерного лопаточного лоскута развилась лимфорея (50–70 мл), гематом не было. Дентальная имплантация проведена в 4 (9,5 %) случаях. Осложнения или какие-либо трудности при выполнении дентальной имплантации не возникли. Формирование контура мягких тканей в области имплантатов после установки формирователей десны в нашем исследовании произошло за 2,5 нед, что на 2 нед быстрее, чем при использовании лоскутов, включающих кожную площадку.

Заключение. Данный метод реконструкции может быть методом выбора при пластическом устранении комбинированных дефектов лица с интраоральным компонентом.

Ключевые слова: остеомиофасциальный лоскут, интраоральный компонент, дентальная имплантация, реконструктивная микрохирургия лица

Для цитирования: Шарапов А.С., Ивашков В.Ю., Мудунов А.М. и др. Результаты использования свободных остеомиофасциальных трансплантатов для одномоментной реконструкции комбинированных пострезекционных дефектов лица с интраоральным компонентом. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):22–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-22-29



The results of using free osteomyofascial flaps in the simultaneous reconstruction of combined post-resection facial defects with an intraoral component

A.S. Sharapov¹, V. Yu. Ivashkov², A.M. Mudunov³, M.V. Bolotin³, M. Bektemirov³, A.E. Raportinova⁴

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²Clinical Hospital “Medsi” in Botkinsky Dr.; Bld. 3 & 4, 5 Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

The study objective is to analyze the results of the use of free osteomyofascial flaps in the reconstruction of combined post-resection facial defects with an intraoral component.

Materials and methods. Fifty-three patients were operated by the proposed method. The muscle portions which were used with free flaps were: *m. flexor hallucis longus* with the free fibula flap ($n = 27$), *m. vastus lateralis* with anterolateral thigh flap ($n = 11$), *m. subscapularis* with the scapula free flap ($n = 15$). An analysis of postoperative complications was performed, as well as an analysis of the timing of dental implantation.

Results. The average hospital stay was 15 days. The main complications from the recipient area were: local inflammation in the reconstruction area – 2 (3.8 %) cases, hematoma on the neck – 2 (3.8 %), fistula formation – 1 (1.9 %), full flap necrosis was noted in 1 (3.7 %) case, hypertrophic growths of granulation tissue on the muscle portions of the flaps in 3 (5.7 %). The main complications from the donor zone: hematomas – 0 cases. In 2 (13.3 %) patients after using a chimeric scapular flap, lymphorrhea up to 50–70 ml was noted. Dental implantation was performed in 4 (9.5 %) cases. There were no complications or difficulties in performing dental implantation. The average time taken to form the soft tissue contour in the area of implants after installing the gingiva formers in our study was 2.5 weeks, which is 2 weeks faster than using flaps that include a skin paddle.

Conclusion. This reconstruction method could be used as a main for the plastic elimination of combined facial defects with an intraoral component.

Key words: osteomyofascial flap, intraoral component, dental implantation, reconstructive microsurgery of the face

For citation: Sharapo A.S., Ivashkov V. Yu., Mudunov A.M. et al. The results of using free osteomyofascial flaps in the simultaneous reconstruction of combined post-resection facial defects with an intraoral component. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(2): 22–9. (In Russ.).*

Введение

Об актуальности проблемы онкологических заболеваний в Российской Федерации убедительнее всего говорит статистика. Вследствие доступности первичной диагностики злокачественных новообразований челюстно-лицевой области число новых случаев постоянно растет.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. в России выявлено более 589 тыс. случаев злокачественных новообразований челюстно-лицевой локализации (более 270 тыс. у мужчин и более 319 тыс. у женщин). Прирост данного показателя по сравнению с 2014 г. составил 4,0 %. В конце 2015 г. в российских лечебных учреждениях состояли на учете 3 404 237 пациентов (в 2014 г. – 3 291 035) [1]. Диагноз злокачественного новообразования был подтвержден морфологическими методами в 90,4 % случаев (в 2005 г. – в 80,7 %). В 94,8 % выявлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, причем в большинстве случаев – плоскоклеточный ороговевающий рак (75,5 %). Другие гистологические типы опухолей – низкодифференцированный и железистый рак, меланомы, саркомы – встречаются значительно реже [2].

Позднее выявление опухолей головы и шеи, сложность анатомических образований данной области обуславливают необходимость объемных деструктивных вмешательств, затрудняющих последующую реабилитацию. Основным методом лечения пациентов с местнораспространенным злокачественным новообразованием головы и шеи – комбинированный, включающий радикальное хирургическое вмешательство и химиолучевую терапию. Очень часто результатом такого лечения становится стойкое нарушение анатомической целостности и функций органов головы и шеи, ведущее к резкому ухудшению основных функций ротовой полости: жевания, глотания, голосообразования [3]. Кро-

ме того, одним из исходов лечения может являться изменение внешнего вида пациента, причиняющее ему душевные страдания, существенно ухудшающее качество его жизни [4]. Таким образом, «золотым стандартом» лечения пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи следует считать индивидуально подобранное комбинированное лечение с последующим восстановлением анатомической целостности и функций органов.

До недавнего времени ни одно из медицинских направлений: ни экзо- и эндопротезирование, ни реконструктивная хирургия с использованием перемещенных лоскутов – не могли полностью решить проблему устранения послеоперационных дефектов головы и шеи [5, 6]. Однако по мере внедрения микрохирургических методик в реконструктивно-восстановительную хирургию головы и шеи частота успешного хирургического устранения пострезекционных дефектов существенно увеличилась [7].

Актуальной проблемой остается реконструкция дефектов лица с интраоральным компонентом. С целью предотвращения грозных осложнений, таких как развитие гнойно-некротических процессов, образование свищей, изменение состава микрофлоры ротовой полости, особое внимание следует уделять устранению сообщения ротовой полости как с окружающей средой, так и с соседними анатомическими областями.

На сегодняшний день существует 4 основных вида лоскутов, которые могут быть использованы для замещения интраорального компонента при устранении как изолированных, так и сочетанных дефектов полости рта [8]:

- радиальный лоскут предплечья;
- малоберцовый лоскут с кожной площадкой;
- лопаточный лоскут с кожной площадкой;
- антеролатеральный лоскут бедра (см. таблицу).

Сравнительная характеристика основных лоскутов, применяемых для реконструкции пострезекционных дефектов лица с интраоральным компонентом
Comparison of the main flaps used for the reconstruction of combined post-resection facial defects with an intraoral component

Характеристика Characteristic	Лучевой лоскут ¹ Radial flap ¹	Малоберцовый лоскут с кожной площадкой ² Fibula flap with a skin paddle ²	Лопаточный лоскут с кожной площадкой ³ Scapular flap with a skin paddle ³	Антеролатеральный лоскут бедра ⁴ Anterolateral thigh flap ⁴
Область применения Application	Покровные дефекты лица, слизистой оболочки ротовой полости Defects of the facial skin and oral mucosa	Костные дефекты нижней и верхней челюстей Maxillary and mandibular bone defects	Костные дефекты верхней и нижней челюсти, околоорбитальной области Maxillary and mandibular bone defects, periorbital bone defects	Покровные дефекты скальпа, лица, интраоральные дефекты Superficial scalp and face defects, intraoral defects
Максимальные размеры кожной площадки, см Maximum size of the skin flap, cm	15 × 15	10 × 10	25 × 10	20 × 15
Возможность включения мышцы Inclusion of a muscle component in the flap	Относительная Relatively possible	Есть: <i>m. flexor hallucis longus</i> Possible: <i>m. flexor hallucis longus</i>	Есть: <i>m. vastus lateralis</i> , размеры 15 × 7 см Possible: <i>m. vastus lateralis</i> , size 15 × 7 cm	Есть: <i>m. infrapinnatus</i> , <i>m. latissimus dorsi</i> , размеры 25 × 15 см Possible: <i>m. infrapinnatus</i> , <i>m. latissimus dorsi</i> , size 25 × 15 cm
Преимущества лоскута Advantages of the flap	1. Одновременно могут работать 2 бригады. 2. Лоскут тонкий, что дает возможность пластического формирования. 3. Процесс забора лоскута относительно прост. 4. Возможно восстановление кожной чувствительности 1. Two teams can work simultaneously. 2. The flap is thin, which allows its accurate formation. 3. Flap harvesting is relatively easy. 4. Skin sensitivity can be restored	1. Является самым длинным костным лоскутом. 2. Включает кожный, мышечный и костный компоненты. 3. Длина и диаметр сосудистой ножки лоскута достаточно велики 1. It is the longest bone flap. 2. It includes skin, muscle, and bone components. 3. The length and diameter of the vascular pedicle are quite large	1. В большинстве случаев на лоскуте отсутствует выраженный волосяной покров. 2. Подкожная жировая клетчатка лоскута достаточно тонкая. 3. Возможно первичное закрытие донорской зоны. 4. Возможно использование «химических» лоскутов ввиду наличия обшета источника кровоснабжения 1. The flap is hair free in most cases. 2. Subcutaneous fat tissue of the flap is quite thin. 3. The donor site can be closed primarily 4. Chimeric flaps can be used since there is a shared source of blood supply	1. Возможно первичное закрытие донорской зоны. 2. Морбидность донорской зоны низкая. 3. Спектр применения лоскута широкий. 4. Обеспечивает хороший косметический результат в донорской зоне 1. The donor site can be closed primarily. 2. Low donor-site morbidity. 3. Wide range of possible applications of the flap. 4. It ensures a good cosmetic result in the donor area

Окончание таблицы
The end of table

Характеристика Characteristic	Лучевой лоскут ¹ Radial flap ¹	Малоберцовый лоскут с кожной площадкой ² Fibula flap with a skin paddle ²	Лопаточный лоскут с кожной площадкой ³ Scapular flap with a skin paddle ³	Антеролатеральный лоскут бедра ⁴ Anterolateral thigh flap ⁴
<p>1. Почти никогда не забирается в кожно-костном варианте.</p> <p>2. Для закрытия донорской зоны необходима аутодермопластика.</p> <p>3. Формируется эстетический дефект донорской зоны</p> <p>1. An osteocutaneous flap almost never can be harvested.</p> <p>2. Closure of the donor site requires autologous dermal grafting.</p> <p>3. Results in an aesthetic defect of the donor site</p> <p>Недостатки лоскута Disadvantages of the flap</p>	<p>1. Наличие атеросклеротических изменений сосудов нижней конечности в ряде случаев рассматривается как противопоказание к использованию данного лоскута.</p> <p>2. Чрезвычайная вариабельность анатомии перфорантных сосудов обуславливает относительно высокий риск развития ишемии кожной части лоскута</p> <p>1. Atherosclerotic changes in the lower limb vessels is sometimes considered as a contraindication to the use of such a flap.</p> <p>2. High variability of anatomical characteristics of perforating vessels is associated with a relatively high risk of ischemia in the cutaneous part of the flap</p>	<p>Невозможны забор лоскута и пластика в ходе одной операции при расположении реципиентной зоны на голове и шее</p> <p>Simultaneous flap harvesting and donor site reconstruction is impossible if the recipient area is located on the head or neck</p>	<p>1. Вариабельность анатомии перфорантных сосудов обуславливает относительно высокий риск развития ишемии кожной части лоскута.</p> <p>2. При реконструкции интраоральных дефектов недостатком лоскута является его толщина</p> <p>1. High variability of anatomical characteristics of perforating vessels is associated with a relatively high risk of ischemia in the cutaneous part of the flap.</p> <p>2. Flap thickness is a disadvantage in the reconstruction of intraoral defects</p>	

¹Первые свободный кожно-фасциальный лоскут волярной поверхности предлежья на сосудистой ножке из лучевой артерии был применен в Китае в 1978 г.

²Первую микрососудистую пересадку кости выполнили G.I. Taylor и соавт. в 1975 г. [9]. В 1989 г. D.A. Hidalgo впервые осуществил практически полную реконструкцию нижней челюсти [10].

³В 1980 г., основываясь на результатах исследования M. Saijo 1978 г. [11], L.F. dos Santos предложил использовать кожно-жировой лоскут лопатки, питаемый поперечной переродочно-кожной ветвью артерии, огибающей лопатку [12]. Трансплантация этого лоскута, имеющего ось, которая проходит ниже оси лопатки параллельно ей, была выполнена A. Gilbert в 1979 г. [13].

⁴Первую микрохирургическую пересадку свободного лоскута латеральной широкой мышцы бедра для реконструкции интраоральных дефектов стенок ротовой полости осуществил K.D. Wolff в 1992 г. [14].

¹The first free fasciocutaneous flap from the volar surface of the forearm on a vascular pedicle from the radial artery was used in China in 1978.

²The first microvascular bone grafting was performed by G.I. Taylor et al. in 1975 [9]. In 1989, D.A. Hidalgo performed almost complete mandibular reconstruction for the first time [10].

³In 1980, L.F. dos Santos, using the results of M. Saijo published in 1978 [11], suggested using a scapular adipocutaneous flap fed by a transverse septocutaneous branch of the circumflex scapular artery [12]. In 1979, A. Gilbert performed transplantation of such flap, which had an axis running below the spine of the scapula parallel to it [13].

⁴The first microsurgical transplantation of a free vastus lateralis flap for the reconstruction of intraoral defects was performed by K.D. Wolff in 1992 [14].

Малоберцовый и лопаточный лоскуты в классическом варианте включают кожную площадку и могут применяться для устранения как обширных костных дефектов, так и дефектов слизистой оболочки полости рта. Однако, как показывает клинический опыт, вышеупомянутые лоскуты имеют ряд недостатков: неэстетичный вид донорской зоны и возможные функциональные нарушения, увеличение длительности операции и «биологических затрат» пациента, относительно высокая частота развития некроза кожной площадки, необходимость проведения в ряде случаев дополнительных местно-пластических операций для закрытия донорской зоны, рост волос на кожной площадке лоскутов [15].

Некоторые авторы указывают, что у лоскутов, содержащих кожную площадку, есть и существенные недостатки, связанные с дальнейшим протезированием зубных рядов: затрудненная гигиена полости рта, хроническое воспаление, а также гипертрофия мягких тканей в области дентальных имплантатов и необходимость проведения корригирующих операций для подготовки полости рта к протезированию. Кроме того, лоскуты с кожной площадкой значительно сложнее применять у пациентов с избыточной массой тела, поскольку избыточное количество жировой ткани часто делает мягкотканый компонент лоскута более подвижным, а также избыточным, что затрудняет движения губ и языка [16].

Вследствие вышеперечисленного в последнее время активно развиваются альтернативные методики устранения комбинированных дефектов полости рта с использованием лоскутов, включающих только костный и мышечный компоненты, или так называемых остеомиофасциальных лоскутов.

Так, малоберцовый костно-мышечный лоскут, содержащий в своем составе *m. flexor hallucis longus* (рис. 1, 2), с успехом может быть использован как для реконструкции костных структур лица, так и интраорального

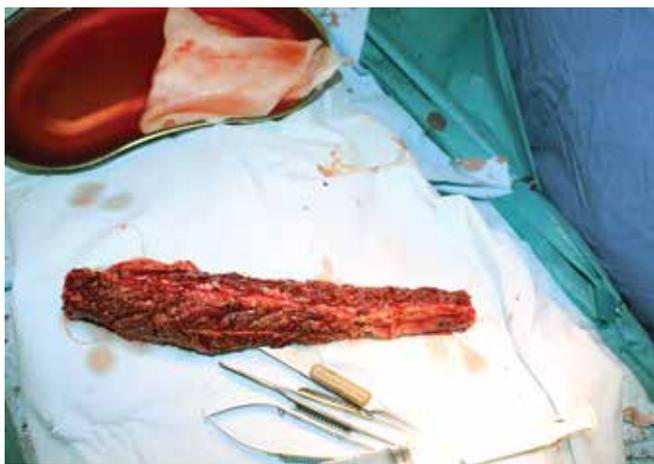


Рис. 1. Свободный малоберцовый остеомиофасциальный лоскут

Fig. 1. Fibula osteomyofascial free flap



Рис. 2. Вид донорской зоны после забора малоберцового остеомиофасциального лоскута (спустя 3 дня после операции)

Fig. 2. View of the donor-site after fibula osteomyofascial flap harvesting (3 days postoperatively)

дефекта без использования кожной площадки лоскута, что значительно снижает частоту осложнений со стороны донорской зоны, сокращает длительность операции и устраняет необходимость в свободном кожном лоскуте для закрытия донорской зоны.

Несмотря на практически полное отсутствие в отечественной научной литературе данных об опыте применения таких видов лоскутов, за рубежом опубликовано множество работ, в которых оценивались долгосрочные результаты этих операций [9, 10, 12].

Среди достоинств остеомиофасциальных лоскутов разные авторы называют: отсутствие роста волос на интраоральном компоненте лоскута, более интенсивное кровоснабжение мышечного компонента по сравнению с аналогичной кожной частью, возможность первичного закрытия донорской зоны и, как следствие, уменьшение объема хирургической травмы, сокращение сроков реабилитации пациента, лучшие эстетические характеристики, которые обусловлены в первую очередь схожестью мышечной ткани и слизистой оболочки полости рта по текстуре и цвету [15, 17].

Цель исследования — оценить результаты применения свободных остеомиофасциальных лоскутов в реконструкции комбинированных пострезекционных дефектов лица с интраоральным компонентом.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов реконструктивных операций на челюстно-лицевой области, проведенных с применением остеомиофасциальных лоскутов у 53 пациентов (5 женщин, 48 мужчин) на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2015 по 2019 г.

Проведено стандартное комплексное обследование с целью уточнения диагноза, оценки распространенности злокачественного процесса и определения стадии заболевания: ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, компьютерная и магнитно-резонансная томография области головы и шеи, эндоскопия верхних дыхательных путей. На основании обследования оценивали возможность радикальной резекции новообразования и дальнейшей реконструкции.

Стадия первичного опухолевого процесса у 20 пациентов соответствовала T2, у 33 – T3. Локализация опухолевого процесса: полость рта – в 6 случаях, язык – в 11, верхняя челюсть – в 5, нижняя губа – в 12, нижняя челюсть – в 19. При гистологическом исследовании в 31 случае верифицирован плоскоклеточный рак, в 20 – аденокарцинома, в 1 – низкодифференцированная опухоль, в 1 – остеосаркома.

Для замещения интраорального дефекта использовали мышечную порцию микрохирургического ауто-трансплантата. Для реконструкции дефектов применяли остеомиофасциальный малоберцовый лоскут – у 27 пациентов, антеролатеральный лоскут бедра – у 11, остеомиофасциальный лоскут угла лопатки – у 15.

В раннем послеоперационном периоде у всех пациентов оценивали жизнеспособность лоскутов с помощью флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым [18], в отдаленном послеоперационном периоде – состоятельность реконструированных анатомических структур, а также вероятность рецидива. Функциональную состоятельность восстановленных структур определяли путем проведения функциональных проб с оценкой артикуляции, подвижности губ и языка, наличия слюнотечения, способности к самостоятельному питанию, ясности речи [19].

Результаты дентальной имплантации сравнивали с данными научной литературы.

Результаты

При замещении комбинированных дефектов лица с использованием лопаточного, малоберцового лоскутов получен непрерывный контур лицевого скелета, восстановлена способность к открыванию рта в полном объеме, внятной речи и устранено патологическое сообщение полости рта со смежными анатомическими образованиями. Для замещения интраорального компонента дефекта использованы: *m. flexor hallucis longus* при реконструкции малоберцовым лоскутом ($n = 27$) (см. рис. 1, 2), *m. vastus lateralis* – при реконструкции антеролатеральным лоскутом бедра ($n = 11$), *m. subscapularis* – при реконструкции лоскутом с включением угла лопатки ($n = 15$) (рис. 3–6). Средний срок пребывания пациентов в стационаре после выполнения подобных реконструктивных операций составил 14 дней.

Основными осложнениями в послеоперационном периоде были воспаление в реципиентной зоне –

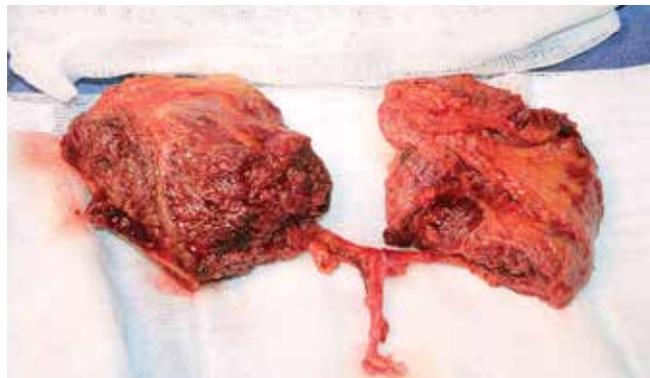


Рис. 3. Свободный лопаточный остеомиофасциальный лоскут

Fig. 3. Scapula osteomyofascial free flap



Рис. 4. Внешний вид пострезекционного дефекта

Fig. 4. View of the postresection defect



Рис. 5. Вид ротовой полости пациента на 12-е сутки после операции

Fig. 5. The patient's oral cavity view after 12 days postoperatively

в 2 (3,8 %) случаях; гематома на шее – в 2 (3,8 %); образование свищей – в 1 (1,9 %) (рис. 7). Эти осложнения были купированы путем проведения стандартных мероприятий (дренирования, применения кератопластических средств, промывания растворами антисептиков). Полный некроз лоскута развился в 1 (3,7 %) случае при использовании малоберцового лоскута. Наблюдались



Рис. 6. Внешний вид донорской зоны после забора лопаточного остеомиофасциального лоскута (на 12-е сутки после операции)

Fig. 6. View of the donor-site after scapula osteomyofascial flap harvesting (12 days postoperatively)



Рис. 7. Свищевой ход, образовавшийся в результате расхождения швов в послеоперационной области

Fig. 7. Neck fistula, as a result of sutures discrepancy

также гипертрофические разрастания грануляционной ткани на мышечных компонентах лоскутов в 3 (5,7 %) случаях (полностью исчезли через 1,5–2,0 мес).

Следует отметить, что не зарегистрировано ни одного случая воспаления или несостоятельности швов, а также гематом в донорской зоне. У 2 (13,3 %) пациентов после использования химерного лопаточного лоскута наблюдалась лимфоррея объемом 50–70 мл, продолжавшаяся 14 дней.

Дентальная имплантация проведена в 4 (9,5 %) случаях после применения малоберцового лоскута. Осложнений или каких-либо трудностей при выполнении дентальной имплантации не возникло. Во всех случаях дентальная имплантация выполнена по 2-этапной методике: спустя 4 мес после операции устанавливали имплантаты, спустя еще 3 мес устанавливали формирователи десневого контура. Формирование контура мягких тканей в области имплантатов в нашем исследовании продолжалось 2,5 нед, что на 2 нед меньше, чем при использовании лоскутов, имеющих в своем составе кожную площадку (по данным научной литературы [20]). Вследствие отсутствия у используемых лоскутов кожной части и подкожно-жировой клетчатки подвижность мягкотканного компонента существенно меньше, чем у аналогичных лоскутов, включающих кожную площадку, что существенно облегчает процедуру имплантации, уменьшая количество необходимых местно-пластических операций для создания оптимальных условий для последующего протезирования зубных рядов.

Проведенный анализ литературы показал, что при практически одинаковой эффективности использования в реконструкции комбинированных дефектов лица лоскутов с кожной площадкой и без нее остеомиофасциальные лоскуты имеют ряд преимуществ: уменьшение объема травмы донорской зоны и отсутствие необходимости ее пластического закрытия, снижение количества корригирующих операций перед дентальной имплантацией и последующим протезированием либо полное отсутствие необходимости в них [21].

Заключение

Применение свободных остеомиофасциальных лоскутов может быть методом выбора при пластической реконструкции комбинированных дефектов лица с интраоральным компонентом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Рак. Информационный бюллетень № 297. Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> [World Health Organization. Cancer. Newsletter No. 297. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertzena, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Denaro N., Merlano M.C., Russi E.G. Dysphagia in head and neck cancer patients: pretreatment evaluation, predictive factors, and assessment during radio-chemotherapy, recommendations. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2013;6:117–26. DOI: 10.3342/ceo.2013.6.3.117.
4. Wong H.M. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *Scientific World Journal* 2014;2014:581795. DOI: 10.1155/2014/581795.

5. Kolokythas A. Long-term surgical complications in the oral cancer patient: a comprehensive review. Part I. *J Oral Maxillofac Res* 2010;1(3):e1. DOI: 10.5037/jomr.2010.1301.
6. Диков Ю.Ю., Соболевский В.А., Кропотов М.А., Ивашков В.Ю. Трехмерное моделирование с использованием 3D печати при реконструктивных операциях на нижней челюсти. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2015;(1):50–4. [Dikov Yu.Yu., Sobolevskiy V.A., Kropotov M.A., Ivashkov V.Yu. Mandible reconstruction, using 3D-printing and virtual 3D-models. *Bone, soft tissue sarcomas and skin tumors* 2015;(1):50–4. (In Russ.)].
7. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. М., 2001. 194 с. [Reshetov I.V., Chissov V.I. Plastic and reconstructive microsurgery in oncology. Moscow, 2001. 194 p. (In Russ.)].
8. Wolff K.-D., Holzle F. Raising of microvascular flaps. Springer, 2009. 178 p.
9. Taylor G.I., Miller G.D., Nam F.J. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg* 1975;55(5):533–44. DOI: 10.1097/00006534-197505000-00002.
10. Hidalgo D.A. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1989;84(1):71–9.
11. Saijo M. The vascular territories of the dorsal trunk: a reappraisal for potential donor sites. *Br J Plast Surg* 1978;31:200.
12. Dos Santos L.F. The scapular flap: a new microsurgical free flap. *Bol Chir Plast* 1980;70:133.
13. Gilbert A. Free vascularized bone grafts. *Int Surg* 1981;66(1):27–31.
14. Wolff K.D., Grundmann A. The free vastus lateralis flap: an anatomic study with case reports. *Plast Reconstr Surg* 1992;89(3):469–75.
15. Gennaro P., Della Monaca M., Aboh I.V. et al. “Naked microvascular bone flap” in oral reconstruction. *Ann Plast Surg* 2014;73(2):164–9. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31829fd298.
16. Fan S., Wang Y.Y., Wu D.H. et al. Intraoral lining with the fibular osteomyofascial flap without a skin paddle during maxillary and mandibular reconstruction. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E832–6. DOI: 10.1002/hed.24109.
17. Ferrari S., Ferri A., Bianchi B. Scapular tip free flap in head and neck reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;23(2):115–20. DOI: 10.1097/MOO.000000000000137.
18. Мудунов А.М., Соболевский В.А., Ивашков В.Ю. и др. Флуоресцентная ангиография как метод интраоперационной оценки перфузии аутоотрансплантата при реконструкции комбинированных дефектов у больных с опухолями головы и шеи. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2015;(4):31–7. [Mudunov A.M., Sobolevsky V.A., Ivashkov V.Yu. et al. Fluorescent angiography as a method of intraoperative evaluation of flap perfusion in the reconstruction of combined defects in patients with head and neck tumors. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i estetikeskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery* 2015;(4):31–7. (In Russ.)].
19. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р. и др. Реконструктивно-пластические операции в комбинированном лечении больных местнораспространенными опухолями головы и шеи. *Вопросы онкологии* 2017;63(6):862–6. [Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R. et al. Reconstructive plastic surgery in combined treatment of patients with locally advanced head and neck tumors. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2017;63(6):862–6. (In Russ.)]. DOI: org/10.1063/1.5001618.
20. Bodard A.-G., Salino S., Bémer J. et al. Dental implant placement after mandibular reconstruction by microvascular free fibula flap: current knowledge and remaining questions. *Oral Oncol* 2011;47(12):1099–104. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.07.016.
21. Cheung L.K., Samman N., Tideman H. et al. Temporalis myofascial flap in maxillofacial reconstruction: clinical and histological studies of the oral healing process. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35(6):406–12. DOI: 10.1016/s0266-4356(97)90717-8.

Вклад авторов

А.С. Шарапо: сбор данных, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, написание статьи, подготовка иллюстративного материала; А.М. Мудунов, В.Ю. Ивашков: проведение операции, научное редактирование статьи; М.В. Болотин: проведение операции; М. Бектемиров: сбор данных, анализ данных, поиск научной литературы, подготовка иллюстративного материала; А.Э. Рапортинова: поиск научной литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Sharapo: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing, preparing of illustrative material; A.M. Mudunov, V.Yu. Ivashkov: surgical treatment, scientific editing of the article; M.V. Bolotin: surgical treatment; M. Bektemirov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, literature search, preparing of illustrative material; A.E. Raportinova: literature search, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Шарапо / A.S. Sharapo: <https://orcid.org/0000-0002-3963-505X>
 А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
 В.Ю. Ивашков / V.Yu. Ivashkov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-7478>
 А.Э. Рапортинова / A.E. Raportinova: <https://orcid.org/0000-0001-9894-6264>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 03.02.2020. Принята к публикации: 16.05.2020.

Article submitted: 03.02.2020. Accepted for publication: 16.05.2020.

Специфика ладонно-подошвенной кожной реакции, индуцированной мультикиназными ингибиторами: клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики

Е.А. Шатохина^{1,2}, С.Б. Поткин¹, П.Г. Мальков², Л.С. Круглова¹, А.С. Полонская¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а;

²Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Евгения Афанасьевна Шатохина e.a.shatokhina@gmail.com

Введение. Мультикиназные ингибиторы ангиогенеза в настоящее время считаются одними из самых эффективных препаратов для таргетной противоопухолевой терапии, но их использование достаточно часто сопровождается развитием специфических кожных токсических реакций, в том числе ладонно-подошвенной кожной реакции (ЛПКР). Ее тяжесть в части случаев достигает II–III степени, что требует снижения дозы препаратов или их отмены.

Цель исследования – изучить клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики ЛПКР у пациентов, получавших мультикиназные ингибиторы, а также оценить влияние ЛПКР на качество жизни.

Материалы и методы. В исследование включены 46 пациентов с ЛПКР, получавших сорафениб или ленватиниб. Оценивались клинические проявления ЛПКР, степень ее тяжести, проводилось ультразвуковое и патоморфологическое исследование. Определялся дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index).

Результаты. ЛПКР III степени тяжести, возникшая на фоне терапии мультикиназными ингибиторами, зарегистрирована у 5 (10,86 %) пациентов, II степени – у 25 (54,35 %), I степени – у 16 (34,79 %). Дерматологический индекс качества жизни варьировал в зависимости от степени тяжести ЛПКР, но его среднее значение составило $24,5 \pm 2,4$ балла. При патоморфологическом исследовании пораженных тканей выявлены неравномерная пролиферация клеток эпидермиса с формированием гипертрофических псориазоподобных акантотических выростов, слабо выраженная вакуолизация кератиноцитов, немногочисленные фигуры апоптоза, дис- и гиперкератоз, дилатация микрососудов сосочкового слоя дермы. При ультразвуковом исследовании на измененных участках в сосочковом и сетчатом слое отмечено усиление васкуляризации, которое нарастало с повышением степени ЛПКР. Более выраженное усиление васкуляризации наблюдалось в проекции разрозненных гипозоногенных участков на границе сосочкового и сетчатого слоев дермы и на визуализируемых аналогичных участках на границе дермы и подкожно-жировой клетчатки.

Заключение. Прием мультикиназных ингибиторов приводит к выраженным изменениям не только в поверхностных слоях кожи, но и в дерме и подкожно-жировой клетчатке, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. Это свидетельствует о необходимости поиска патогенетически обоснованных методов лечения ЛПКР и разработки практических рекомендаций по проведению оптимальной поддерживающей терапии у пациентов с ЛПКР на фоне приема мультикиназных ингибиторов.

Ключевые слова: кожная токсичность, таргетная терапия, мультикиназные ингибиторы, сорафениб, ленватиниб, ладонно-подошвенная кожная реакция, ультразвуковое исследование кожи, качество жизни

Для цитирования: Шатохина Е.А., Поткин С.Б., П.Г. Мальков и др. Специфика ладонно-подошвенной кожной реакции, индуцированной мультикиназными ингибиторами: клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):30–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-30-37



Specificity of hand-foot skin reaction induced by multikinase inhibitors: clinical, histological and ultrasound characteristics

E.A. Shatokhina^{1,2}, S.B. Potkin¹, P.G. Malkov², L.S. Kruglova¹, A.S. Polonskaya¹

¹Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; Bld. 1a, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Background. Multikinase inhibitors of angiogenesis are currently the most effective group of drugs in target therapy for cancer. They are associated with a high prevalence of a specific cutaneous adverse reaction, which manifests as a hand-foot skin reaction (HFSR). This side effect is quite prominent in the majority of patients, usually graded as II–III degree, which leads to the dose reduction and even discontinuation of the drug.

The study objective is to evaluate clinical, histological and ultrasound characteristics of a HFSR associated with MKI treatment, and to assess the influence of a HFSR on patient's quality of life.

Materials and methods. The study included 46 patients with HFSR, who were previously treated with sorafenib or lenvatinib. Clinical characteristics of HFSR, including severity grading, were evaluated. We also performed ultrasound and histological examinations and assess the Dermatology Life Quality Index.

Results. Grade III HFSR was in 5 (10.86 %) patients, grade II – in 25 (54.35 %), and grade I – in 16 (34.79 %). Dermatology Life Quality Index depended on the HFSR severity, with the mean value 24.5 ± 2.4 . Pathomorphological examination revealed irregular epidermal proliferation with hypertrophic psoriasiform acanthosis, minimal keratinocyte vacuolization, few apoptotic figures, dyskeratosis, hyperkeratosis and microvessel dilation in the papillary dermis. Ultrasound examination showed increased vascularization in papillary and reticular dermis in affected skin areas, which was more prominent in patients with severe degrees of HFSR. The pronounced enhancement of vascularization was detected in fragmented hypoechogenic sites along the border of papillary and reticular dermis and in similar sites along the border of dermis and hypodermis.

Conclusion. The use of multikinase inhibitors leads to pronounced changes not only in the surface layers of the skin, but also in the dermis and subcutaneous fat, which significantly worsens the quality of life of patients. This indicates the need to search for pathogenetically based methods of treatment of HFSR and create practical guidelines for supportive treatment of patients with HFSR taking multikinase inhibitors.

Key words: skin toxicity, target therapy, multikinase inhibitors, sorafenib, lenvatinib, hand-foot skin reaction, skin ultrasound, quality of life

For citation: Shatokhina E.A., Potkin S.B., Malkov P.G. et al. Specificity of hand-foot skin reaction induced by multikinase inhibitors: clinical, histological and ultrasound characteristics. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(2):30–7. (In Russ.).

Введение

Кожная токсичность противоопухолевых препаратов — одна из важных проблем, возникающих при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. С появлением новых таргетных препаратов кожные токсические реакции приобрели специфику, обусловленную целевыми точками воздействия молекул препаратов. Все шире используемые мультикиназные ингибиторы (МКИ), такие как сорафениб, сунитиниб, акситиниб, регорафениб, и ингибиторы BRAF (дабрафениб, вемурафениб) имеют дерматологический побочный эффект, известный как ладонно-подошвенная кожная реакция (hand-foot skin reaction, ЛПКР). Этот побочный эффект наблюдается в 20–40 % случаев [1–3].

Клинические проявления ЛПКР следует отличать от проявлений более широко известного ладонно-подошвенного синдрома (hand-foot syndrome), возникающего при лечении цитотоксическими химиотерапевтическими препаратами (5-фторурацилом, капецитабином, доксорубицином). Отличия этих двух состояний подтверждены гистологическими методами [4, 5]. Ладонно-подошвенный синдром и ЛПКР имеют общие клинические проявления, такие как симметричность, ладонно-подошвенная локализация, болезненность, но при первом поражении кожи носит диффузный характер, а при втором наблюдаются отдельные очаги, локализованные в точках давления. Надо отметить, что ладонно-подошвенный синдром и ЛПКР могут возникать одновременно, если цитотоксические химиотерапевтические препараты используются в сочетании с МКИ, что усугубляет кожные токсические реакции и усложняет лечение пациентов [6]. Хотя ЛПКР не требует госпитализации и не несет риск опасных для жизни последствий, ее симптомы значительно ухудшают качество жизни, поэтому данный побочный эффект

может стать причиной снижения дозы, прерывания приема и полной отмены противоопухолевых лекарственных средств [1, 7, 8]. При высокой вероятности развития ЛПКР раннее распознавание симптомов и адекватная терапия будут способствовать продолжению жизненно важной терапии без изменений [9, 10].

Результаты большинства исследований свидетельствуют об эффективности противоопухолевой терапии, отражают частоту дерматологических побочных эффектов и степень их тяжести, но не дают подробного их описания и не оценивают их влияние на качество жизни [11–15]. Изучение специфики кожных реакций на противоопухолевые препараты и выбор оптимальных методов лечения изменений со стороны кожи являются прерогативой дерматологов. Эти направления исследований развиваются в рамках поддерживающей дерматоонкологии. Междисциплинарный подход к ведению пациентов значительно облегчает задачу онкологов и, несомненно, улучшает состояние пациентов, проходящих противоопухолевое лечение [16].

Цель исследования — изучить клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики ЛПКР у пациентов, получавших мультикиназные ингибиторы, а также оценить влияние ЛПКР на качество жизни.

Материалы и методы

В исследование включены 46 пациентов (14 (30,8 %) женщин и 32 (69,2 %) мужчины) в возрасте от 36 до 61 года (медиана 50 лет) с ЛПКР, возникшей на фоне противоопухолевого лечения МКИ: 41 пациент принимал сорафениб (29 пациентов — по поводу рака щитовидной железы, 7 — по поводу светлоклеточного рака почки, 5 — по поводу гепатоцеллюлярной карциномы), 5 пациентов — леватиниб (4 — по поводу рака почки, 1 — по поводу рака щитовидной железы). Изучены

особенности клинической картины ЛПКР, патоморфологических и ультразвуковых изменений пораженной кожи.

Степень тяжести ЛПКР устанавливали в соответствии с 4-й версией классификации нежелательных эффектов противоопухолевой терапии (Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0), разработанной Национальным институтом рака США (National Cancer Institute) [17] и включающей классификацию ладонно-подошвенной эритродизестезии (табл. 1).

Таблица 1. Степени тяжести ладонно-подошвенной эритродизестезии в соответствии с 4-й версией классификации нежелательных эффектов противоопухолевой терапии Национального института рака США (адаптировано из [17])

Table 1. Criteria for palmar-plantar erythrodysesthesia grading according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0 (adapted from [17])

Степень Grade	Описание Brief definition
I	Минимальные изменения кожи или дерматит (например, эритема, отек или гиперкератоз), без боли Minimal skin changes or dermatitis (e. g., erythema, edema, hyperkeratosis) without pain
II	Изменения кожи (например, шелушение, пузыри, кровотечение, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие повседневную деятельность (при приготовлении пищи, покупке продуктов, одежды, использовании телефона и др.) Skin changes (e. g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental activities of daily living
III	Выраженные изменения кожи (например, шелушение, пузыри, кровотечение, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие способность к самообслуживанию (при купании, одевании, принятии пищи и др.) Debilitating skin changes (e. g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self-care activities of daily living

Фрагмент кожи для морфологического исследования получали путем щипковой биопсии по стандартной методике. Образцы ткани фиксировали в 10 % забуференном формалине (рН 7,4–7,6), заливали парафином, затем парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопию и микрофотографирование проводили с использованием универсального биологического микроскопа Leica DM4000B/DFC495 (Leica Microsystems, Германия).

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи выполняли с помощью диагностической системы экспертного класса MyLAB Twice (Esaote, Италия) с использованием высокочастотных

датчиков. УЗИ начинали с применения стандартного линейного датчика LA533 с диапазоном частот 3–13 МГц, в дальнейшем задействовали высокочастотные линейные датчики SL3116 и LA435 с диапазонами частот соответственно 10–22 и 6–18 МГц. Мультипараметрическое УЗИ включало сканирование в В-режиме с использованием режима панорамного сканирования, режиме ультразвуковой ангиографии и оценку микрокровотока (Micro V), компрессионную эластографию.

Оценивали дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index) путем анкетирования с использованием русифицированного стандартного опросника. Суммировали оценки в баллах, полученные при ответе на 10 вопросов. Каждый ответ оценивался в 0–3 балла. При сумме 0–1 балл считали, что кожное заболевание не влияет на жизнь пациента, 2–5 баллов – оказывает незначительное влияние, 6–10 баллов – умеренное влияние, 11–20 баллов – очень сильное влияние, 21–30 баллов – чрезвычайно сильное влияние [18, 19].

Результаты

У 5 (10,86 %) пациентов возникшая на фоне терапии сорафенибом и ленватинибом ЛПКР была III степени, у 25 (54,35 %) – II степени, у 16 (34,79 %) – I степени (табл. 2). Одновременно с ЛПКР зарегистрированы и другие побочные эффекты: чаще всего ЛПКР сочеталась с сухостью кожи (у 26 % пациентов) и зудом (у 23,9 %), алопеция возникла у 19,6 % пациентов, макулопапулезная сыпь – у 10,9 % (табл. 3). Тяжесть этих кожных реакций не превышала II степени, и они значительно меньше беспокоили пациентов.

Дерматологический индекс качества жизни варьировал в зависимости от степени тяжести ЛПКР. Его среднее значение составило $24,5 \pm 2,4$ балла. При сравнении значений дерматологического индекса качества жизни при разных кожных токсических реакциях установлено, что ЛПКР оказывает самое существенное влияние на качество жизни (рис. 1).

Клинические особенности. ЛПКР, индуцированная МКИ, имеет свою специфику. Очаги появлялись в областях давления на кожу или трения о кожу, таких как пятки, проекции головок плюсневых костей и др. (эти виды воздействия были связаны с ношением обуви или ручным трудом). Повреждения представляли собой разной степени выраженности резко ограниченные, эритематозные, отечные, болезненные пузыри, которые превращались в воспаленные и болезненные мозоли.

Первые симптомы ЛПКР, соответствовавшие I–II степени тяжести, – болезненность, дизестезия, непереносимость контакта с горячими поверхностями или водой – обычно появлялись в течение 2–6 нед от начала лечения МКИ. Через несколько недель после появления первых симптомов возникали плоские пузыри

Таблица 2. Распределение пациентов, проходивших терапию мультикиназными ингибиторами, в зависимости от степени тяжести ладонно-подошвенной кожной реакции (n = 46)

Table 2. Distribution of patients treated with multikinase inhibitors, depending on the severity of the hand-foot skin reaction (n = 46)

Диагноз Diagnosis	Препарат Drug name	Число пациентов с ладонно-подошвенной кожной реакцией, абс. Number of patients with hand-foot skin reaction, abs.		
		I степени тяжести grade I	II степени тяжести grade II	III степени тяжести grade III
Рак щитовидной железы Thyroid gland cancer	Сорафениб Sorafenib	11	18	—
	Ленватиниб Lenvatinib	—	1	—
Рак почки Renal cancer	Сорафениб Sorafenib	5	2	—
	Ленватиниб Lenvatinib	—	4	—
Гепатоцеллюлярный рак Hepatocellular carcinoma	Сорафениб Sorafenib	—	—	5
<i>Итого</i> <i>Total</i>		16	25	5

Таблица 3. Распределение пациентов с ладонно-подошвенной кожной реакцией на фоне терапии мультикиназными ингибиторами в зависимости от наличия других дерматологических побочных эффектов (n = 46)

Table 3. Distribution of patients with hand-foot skin reaction, depending on the presence of other dermatological adverse reactions of multikinase inhibitors (n = 46)

Диагноз Diagnosis	Препарат Drug name	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.					
		с эритемой, макулопапулезной сыпью II степени тяжести with erythema, maculopapular rash, grade II	с сухостью кожи with xerosis		с зудом with itching		с алопе- цией I степени тяжести with alopecia, grade I
			I степени тяжести grade I	II степени тяжести grade II	I степени тяжести grade I	II степени тяжести grade II	
Рак щитовидной железы Thyroid gland cancer	Сорафениб Sorafenib	—	3	5	2	5	9
	Ленватиниб Lenvatinib	—	—	—	—	—	—
Рак почки Renal cancer	Сорафениб Sorafenib	—	—	2	—	2	—
	Ленватиниб Lenvatinib	—	—	2	—	2	—
Гепатоцеллюлярный рак Hepatocellular carcinoma	Сорафениб Sorafenib	5	—	—	—	—	—
<i>Итого</i> <i>Total</i>		5	3	9	2	9	9

с плотной верхней частью, имеющие четкие границы, локализованные в местах давления и/или трения и окаймленные узкой полоской эритемы, усиливалась болезненность, что сопровождалось уменьшением объ-

ема движений, снижением функциональной нагрузки до ограничения способности к самообслуживанию (III степень тяжести), затем развивался гиперкератоз, наблюдалось утолщение кожи и шелушение (рис. 2).



Рис. 1. Дерматологический индекс качества жизни пациентов с побочными эффектами мультикиназных ингибиторов

Fig. 1. Dermatology Life Quality Index in patients with dermatological adverse reactions of multikinase inhibitors



Рис. 2. Ладонно-подошвенная кожная реакция I (а), II (б) и III (в) степени тяжести

Fig. 2. Hand-foot skin reaction, grade I (a), II (b) and III (c)

Патоморфологические особенности. При ЛПКР II степени тяжести выявлена неравномерная пролиферация клеток эпидермиса с формированием гипертрофических псориазоподобных акантоотических выростов, слабо выраженная вакуолизация кератиноцитов, немногочисленные фигуры апоптоза, дис- и гиперкератоз, дилатация микрососудов сосочкового слоя дермы (рис. 3). Следует отметить, что биопсия фрагментов кожи ладонно-подошвенных областей сопряжена с трудностями, обусловленными плохим заживлением, так как МКИ подавляют процессы репарации кожи, особенно в этих областях.

Ультразвуковые особенности. При мультипараметрическом УЗИ кожи с применением высокочастотных датчиков установлено, что у пациентов с ЛПКР дифференцировка слоев измененных участков кожи сохранена. При I степени ЛПКР на пораженных участках кожи визуализирована анэхогенная полоска (скопление серозной жидкости) толщиной от 0,20 до 0,56 мм на границе эпидермиса и сосочкового слоя дермы, причем эта полоска регистрировалась на всей измененной поверхности кожи. При нарастании степени ЛПКР отмечалось утолщение эпидермального слоя, более выраженное по краям измененных участков кожи.

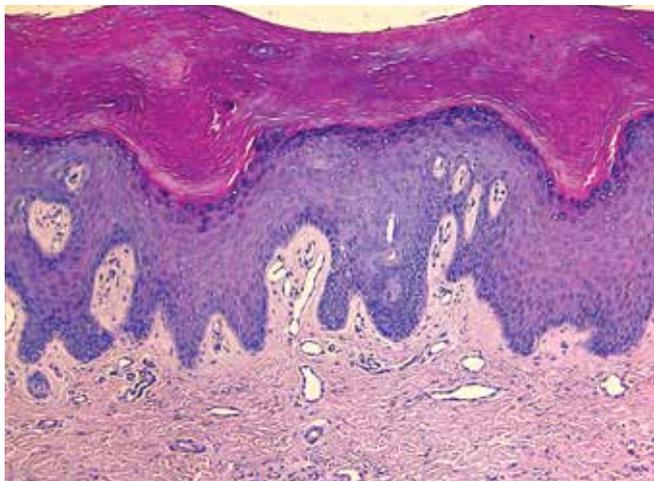


Рис. 3. Патоморфологические изменения при ладонно-подошвенной кожной реакции II степени тяжести. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 3. Pathomorphological changes in II grade hand-foot skin reaction. Staining with hematoxylin and eosin

Выявлено снижение экзогенности дермального слоя кожи в проекции пораженных участков (по сравнению с неизменными участками кожи), что отражает инфильтративные и воспалительные изменения ткани. При I степени ЛПКР отмечалось его умеренное утолщение, тогда как по мере нарастания степени тяжести толщина дермального слоя кожи неравномерно увеличивалась в 2 и более раза. Примерно на границе сосочкового и сетчатого слоя дермы (использование высокочастотных датчиков не позволяет четко дифференцировать границы дермальных слоев кожи) наблюдались разрозненные участки сниженной экзогенности (участки отека и инфильтрации) в виде прерывистых, иногда округлых включений без четких контуров, без тенденции к слиянию. Не было отмечено взаимосвязи протяженности и толщины данных участков с их расположением в пораженных областях (рис. 4).

При использовании режима цветового доплеровского картирования, энергетического картирования и оценке микрокровотока в режиме Micro V выявлено усиление васкуляризации на измененных участках в сосочковом и сетчатом слое, которое нарастало с повышением степени ЛПКР. В режиме оценки микрокровотока (Micro V) дополнительно удалось выявить более выраженное усиление васкуляризации в проекции вышеописанных разрозненных гипоезогенных участков на границе сосочкового и сетчатого слоев дермы и визуализируемых при III степени аналогичных участков на границе дермы и подкожно-жировой клетчатки (рис. 5).

Следует отметить, что симптомы ЛПКР могут ослабевать в процессе лечения МКИ, в связи с чем именно в первые 12 нед терапии пациенты нуждаются в особом тщательном наблюдении для профилактики и лечения ЛПКР.

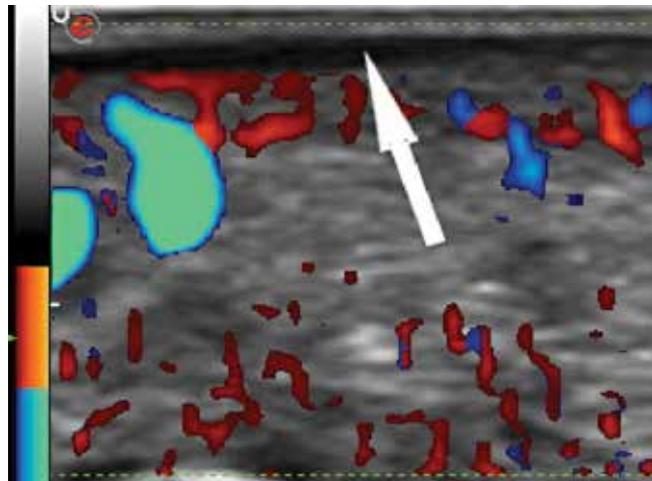


Рис. 4. Ультразвуковое исследование очагов ладонно-подошвенной кожной реакции I степени высокочастотным датчиком. Скопление серозной жидкости в виде анэхогенной полоски (обозначено стрелкой). Усиление васкуляризации в режиме цветового доплеровского картирования
Fig. 4. Ultrasound examination of I degree hand-foot skin reaction with high-frequency sensor. Accumulation of serous liquid visualized as an anechoic stripe (arrow). Hypervascularization visualized with a color doppler scan

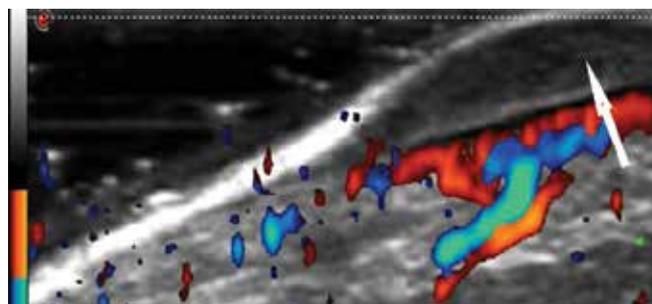


Рис. 5. Ультразвуковое исследование очагов ладонно-подошвенной кожной реакции III степени высокочастотным датчиком. Утолщение дермального слоя кожи (обозначено стрелкой). При цветовом доплеровском картировании определяется гипervаскуляризация
Fig. 5. Ultrasound examination of III degree hand-foot skin reaction with high-frequency sensor. Thickening of dermal layer of the skin (arrow). Hypervascularization visualized with a color doppler scan

Заключение

Полученные данные о структуре и выраженности побочных эффектов МКИ, а также результаты оценки качества жизни пациентов с ЛПКР свидетельствуют о том, что ЛПКР является самой распространенной кожной токсической реакцией при терапии МКИ, значительно ухудшающей качество жизни пациентов. Клинические, гистологические и ультразвуковые данные при ЛПКР указывают на то, что выраженные изменения происходят не только в поверхностных слоях кожи, но и в дерме, подкожно-жировой клетчатке. Все это диктует необходимость поиска патогенетически обоснованных методов лечения ЛПКР с целью разработки практических рекомендаций по оптимальной поддерживающей терапии пациентов с кожными токсическими реакциями, развившимися на фоне терапии МКИ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Anderson R., Jatoi A., Robert C. et al. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). *Oncologist* 2009;14(3):291–302. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0237.
- Lacouture M.E., Reilly L.M., Gerami P., Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008;19(11):1955–61. DOI: 10.1093/annonc/mdn389.
- Vincenzi B., Santini D., Russo A. et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010;15(1):85–92. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0143.
- Nagore E., Insa A., Sanmartin O. Anti-neoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1(4):225–34. DOI: 10.2165/00128071-200001040-00004.
- Scheithauer W., Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology (Williston Park)* 2004;18(9):1161–8, 1173.
- Lacouture M.E., Wu S., Robert C. et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13(9):1001–11. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0131.
- Haley A.C., Calahan C., Gandhi M. et al. Skin care management in cancer patients: an evaluation of quality of life and tolerability. *Support Care Cancer* 2011;19(4):545–54. DOI: 10.1007/s00520-010-0851-8.
- McLellan B., Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol Ther* 2011;24(4):396–400. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2011.01435.x.
- Janusch M., Fischer M., Marsch W.Ch. et al. The hand-foot syndrome – a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol* 2006;16(5):494–9.
- Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Шухов О.А. Клиническая оценка эффективности лечения ладонно-подошвенного синдрома – токсической кожной реакции на проведение противоопухолевой таргетной терапии мультикиназными ингибиторами. *Эндокринная хирургия* 2018;12(3):140–9. [Shatokhina E.A., Kruglova L.S., Shukhov O.A. Clinical evaluation of the effectiveness of treatment of the hand-foot syndrome – skin toxicity of antitumor target therapy with multikinase inhibitors. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2018;12(3):140–9. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg9704.
- Lacouture M.E., Laabs S.M., Koehler M. et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):485–93. DOI: 10.1007/s10549-008-0020-7.
- La Vine D.B., Coleman T.A., Davis C.H. et al. Frequent dose interruptions are required for patients receiving oral kinase inhibitor therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33(3):217–20. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181a650a6.
- Younus J., Verma S., Franek J. et al. Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour in imatinib mesylate-resistant patients: recommendations and evidence. *Curr Oncol* 2010;17(4):4–10. DOI: 10.3747/co.v17i4.560.
- Baselga J., Segalla J.G., Roché H. et al. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1484–91. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7771.
- Beardsley E.K., Hotte S.J., North S. et al. A phase II study of sorafenib in combination with bicalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration resistant prostate cancer. *Invest New Drugs* 2012;30(4):1652–9. DOI: 10.1007/s10637-011-9722-5.
- Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Злокачественные опухоли* 2019;9(3s2):628–38. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological complications of anticancer drug therapy. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2019;9(3s2):628–38. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-628-638.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- Dermatology Quality of Life Index (DLQI). Available at: <http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi>.
- Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210–6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.

Вклад авторов

Е.А. Шатохина: разработка дизайна исследования, сбор и обработка данных, динамическое наблюдение за больными, написание текста статьи;
 С.Б. Поткин: проведение ультразвукового исследования, написание текста статьи;
 П.Г. Мальков: проведение патоморфологического исследования, написание текста статьи;
 Л.С. Круглова, А.С. Полонская: написание текста статьи.

Authors' contributions

E.A. Shatokhina: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, patient management, article writing;
 S.B. Potkin: ultrasound examination, article writing;
 P.G. Malkov: morphological analysis, article writing;
 L.S. Kruglova, A.S. Polonskaya: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Шатохина / E.A. Shatokhina: <http://orcid.org/0000-0002-0238-6563>
 С.Б. Поткин / S.B. Potkin: <http://orcid.org/0000-0002-6586-1640>
 П.Г. Мальков / P.G. Malkov: <http://orcid.org/0000-0001-5074-3513>
 Л.С. Круглова / L.S. Kruglova: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>
 А.С. Полонская / A.S. Polonskaya: <http://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.01.2020. **Принята к публикации:** 19.04.2020.
Article submitted: 22.01.2020. **Accepted for publication:** 19.04.2020.

Возможности магнитно-резонансной томографии в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом (G_3 – G_4) и первичных лимфом головного мозга

Д. В. Сашин, М. Б. Долгушин, Е. А. Кобякова, А. Х. Бекашев, А. С. Субботин,
Э. А. Нечипай, Д. С. Романов, Н. А. Козлов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Денис Вячеславович Сашин denchegs70@gmail.com

Цель исследования — оценка возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме SWI (susceptibility weighted imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) в дифференциальной диагностике глиом и первичных лимфом головного мозга.

Материалы и методы. Обследованы 54 пациента (27 (50 %) мужчин, 27 (50 %) женщин, средний возраст 57,9 года) с объемными образованиями головного мозга. При гистологическом исследовании операционного материала верифицированы опухоли глиальной природы у 41 пациента (глиобластомы — у 26, анапластические астроцитомы — у 15) и первичные лимфомы головного мозга у 13 пациентов. МРТ головного мозга проводили на томографах с индукцией магнитного поля 3 и 1,5 Тл. Проведена полуколичественная оценка данных МРТ в режиме SWI на основе наличия ITSS (intratumoral susceptibility signals, внутриопухолевые сигналы восприимчивости), отражающих выраженность нарушений внутритканевой сосудистой архитектоники и наличие микрокровоизлияний.

Результаты. Изменения, соответствующие ITSS 3, в глиобластомах (G_4) выявлены во всех 26 (100 %) случаях, в структуре глиом (G_3) в 3 (20 %) наблюдениях выявлены изменения, соответствующие ITSS 3, в остальных 12 (80 %) случаях — ITSS 2. В структуре лимфом головного мозга изменения, соответствующие ITSS 1, обнаружены в 4 (30,7 %) случаях, ITSS 0 — в 9 (69,3 %).

Заключение. МРТ в режиме SWI представляет перспективным методом количественной оценки патологических изменений опухолевой сосудистой архитектоники и интратуморальных кровоизлияний благодаря высокой специфичности в дифференциальной диагностике злокачественных глиом и лимфом головного мозга, активно накапливающих контрастное вещество.

Ключевые слова: глиомы, первичные лимфомы головного мозга, магнитно-резонансная томография, SWI, неангиогенез

Для цитирования: Сашин Д. В., Долгушин М. Б., Кобякова Е. А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом (G_3 – G_4) и первичных лимфом головного мозга. Опухоли головы и шеи 2020;10(2): 38–45.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-38-45



Possibilities of magnetic resonance imaging in SWI mode in differential diagnosis of brain gliomas (G_3 – G_4) and primary lymphomas

D. V. Sashin, M. B. Dolgushin, E. A. Kobyakova, A. Kh. Bekyashev, A. S. Subbotin, E. A. Nechipay, D. S. Romanov, N. A. Kozlov

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The study objective is to assess the possibilities of magnetic resonance imaging (MRI) in SWI (susceptibility weighted imaging) in the differential diagnosis of glial brain tumors and primary brain lymphomas.

Materials and methods. Fifty-four patients with brain tumors were studied (men — 27 (50 %), women — 27 (50 %)). Average age 57.9 years. Histological examination of the surgical material revealed the glial nature of tumors in 41 patients (26 of them with glioblastoma, anaplastic astrocytomas — 15), primary brain lymphomas — in 13 patients. Brain MRI was performed using tomographs with a magnetic field of 3 and 1.5 T. A semi-quantitative assessment of the data obtained in the SWI mode based on the classification of ITSS (intratumoral susceptibility signals), reflecting the severity of interstitial vascular architectonics and microbleeding.

Results. The degree of ITSS was 3 in glioblastomas (G_4) in 26 (100 %) cases, in the structure of gliomas (G_3) the ITSS values were 3 in 3 (20 %) cases, in the remaining 12 (80 %) cases — ITSS 2. In the group of primary brain lymphomas, the ITSS 1 was in 4 (30.7 %) cases, ITSS 0 was in 9 (69.3 %) cases.

Conclusion. MRI in SWI mode is a promising technique that allows one to quantify the degree of pathological changes in tumor vascular architectonics and intratumoral hemorrhages and has shown high specificity in the differential diagnosis of malignant gliomas and lymphomas of the brain, accompanied by active accumulation of contrast medium.

Key words: brain glioma, primary brain lymphoma, magnetic resonance imaging, SWI, neoangiogenesis

For citation: Sashin D.V., Dolgushin M.B., Kobyakova E. A et al. Possibilities of magnetic resonance imaging in SWI mode in differential diagnosis of brain gliomas (G_3 – G_4) and primary lymphomas. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(2):38–45. (In Russ.).

Введение

Наиболее часто встречающимися новообразованиями головного мозга являются глиомы: глиобластомы, диффузные астроцитомы, анапластические астроцитомы, на долю которых приходится 45,6 % всех случаев первичных опухолей головного мозга [1]. Первичные лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) – чаще форма неходжкинских лимфом, которые поражают головной и спинной мозг, их оболочки, заднюю камеру глаза [2]. Они составляют около 5 % от общего числа случаев первичных опухолей ЦНС и 12 % всех экстрадуральных лимфом [3].

Известно, что глиобластомы обладают крайне высокой способностью продуцировать по мере своего роста ангиогенные факторы и стимулировать рост патологических сосудов в своей структуре, обеспечивая себя кислородом, питательными веществами, выводя метаболиты [4]. В исследованиях первичных лимфом головного мозга, напротив, не наблюдалось усиленной продукции фактора VEGF (а если наблюдалось, то лишь в небольшом числе случаев), ответственного за патологический неоангиогенез, поэтому плотность микрососудистой сети была низкой [5–8].

Актуальную проблему современной нейрорадиологии и нейрохирургии представляет собой неинвазивная дооперационная дифференциальная диагностика этих нозологий, так как именно правильно поставленный диагноз играет ключевую роль в выборе тактики лечения. В случае глиальной природы новообразования чаще выбирают хирургическую тактику, а при первичных лимфомах ЦНС – стереотаксическую биопсию с дальнейшей лекарственной терапией. «Золотым стандартом» диагностики этих опухолей считается магнитно-резонансная томография (МРТ), но поскольку МРТ в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR и т.д.), даже с внутривенным контрастированием, далеко не всегда дает возможность провести точную дифференциальную диагностику, большую важность приобретает поиск других режимов, способных ее обеспечить.

Режим SWI (susceptibility weighted imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) основан на последовательности «градиентное эхо» (gradient echo, GRE, он же T2), но при этом обладает более высокой чувствительностью и восприимчивостью по сравнению с обычными T2-взвешенными последовательностями за счет более длинного TE, скомпенсированными по потокам, и содержит информацию о фазовой составляющей изображения в каждом вокселе [9–12]. SWI объединяет магнитное T2-изображение с филь-

трованным фазовым изображением, полученным с помощью последовательности «градиентное эхо» [13]. В многочисленных исследованиях было доказано, что режим SWI гораздо более чувствителен в визуализации мелких сосудов (артериол, венул) (рис. 1), продуктов распада гемоглобина, наличие или отсутствие которых в структуре новообразований головного мозга может коррелировать с гистологической картиной [14–18].

Цель данного исследования – оценка возможностей МРТ в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом и первичных лимфом головного мозга.

Материалы и методы

В исследование включены 54 пациента (27 (50 %) мужчин, 27 (50 %) женщин, средний возраст 57,9 года) с объемными новообразованиями головного мозга. При гистологическом исследовании операционного материала или материала, полученного при стереотаксической биопсии, верифицированы опухоли глиальной природы у 41 пациента (глиобластомы – у 26, анапластические астроцитомы – у 15) и первичные лимфомы ЦНС у 13 пациентов. МРТ головного мозга проводили на томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл (Skyra, Siemens AG, Германия) и 1,5 Тл (Avanto, Siemens, Германия). Использовали стандартные последовательности

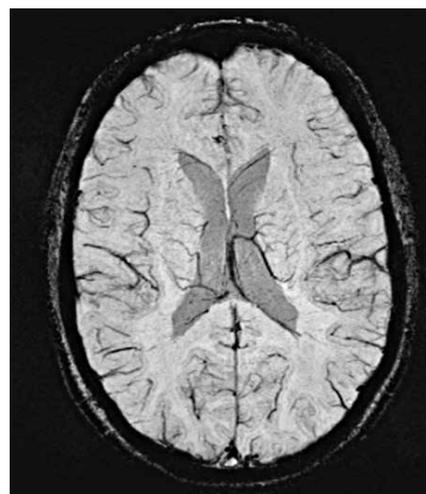


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме SWI, аксиальная проекция. Норма. Визуализируются множественные вены в виде гипointенсивных изогнутых линий, затылочная порция верхнего сагиттального синуса головного мозга. Желудочки головного мозга дают умеренно гипointенсивный сигнал

Fig. 1. Axial SWI magnetic resonance image. Normal. Multiple veins (hypointense curved lines) are visualized; occipital portion of the superior sagittal sinus of the brain. The ventricles show moderate hypointense signals

до внутривенного введения контрастного вещества: T1-SE (TR/TE 6600/100), T2-SE (2000/9), T2-FLAIR (9000/81), DWI (7700/98, b-values 50 и 1000) – для томографа с индукцией поля 3 Тл, T1-SE (162/5,0), T2-SE (4500/100), T2-FLAIR (9000/92), DWI (3400/102, b-values 50 и 1000) для томографа с индукцией поля 1,5 Тл, SWI (TR/TE 49,0/40,0) – для томографов с индукцией поля 3 и 1,5 Тл, T1-VIBE после внутривенного введения контрастного вещества с последующей трехмерной реконструкцией – для томографов с индукцией поля 3 и 1,5 Тл, а также SWI после введения контрастного вещества (TR/TE 49,0/40,0) – для томографов с индукцией поля 3 и 1,5 Тл. Внутривенное контрастирование осуществляли путем болюсного введения в кубитальную вену контрастного вещества (Gd-DTPA-BMA; Omniscan, GE Healthcare, Норвегия) в количестве 0,1 ммоль/кг массы тела.

Полуколичественная оценка поражения вещества головного мозга основана на выявлении в режиме SWI

гипоинтенсивных структур в структуре опухолевой ткани – внутриопухолевых сигналов восприимчивости (intratumoral susceptibility signals, ITSS), которые не визуализировались при рутинных последовательностях МРТ. ITSS представляют собой точечные и/или линейные структуры [19]. Точечный участок в нашем исследовании расценивался как микрогеморрагия, а линейный – как внутриопухолевый кровеносный сосуд. S. M. Park и соавт. в 2009 г. предложили классификацию поражений вещества головного мозга на основе выявления ITSS: отсутствие изменений – ITSS 0; 1–5 точечных и/или линейных участков гипоинтенсивного сигнала – ITSS 1; 6–10 точечных и/или линейных участков на срезе с максимальными изменениями данного показателя – ITSS 2; 11 и более точечных и/или линейных участков на срезе с максимальными изменениями данного показателя – ITSS 3 (рис. 2) [12, 19].

Изображения в режиме SWI оценивали два рентгенолога независимо друг от друга, после сравнения данных доля расхождений в оценке ITSS составила 1 %.

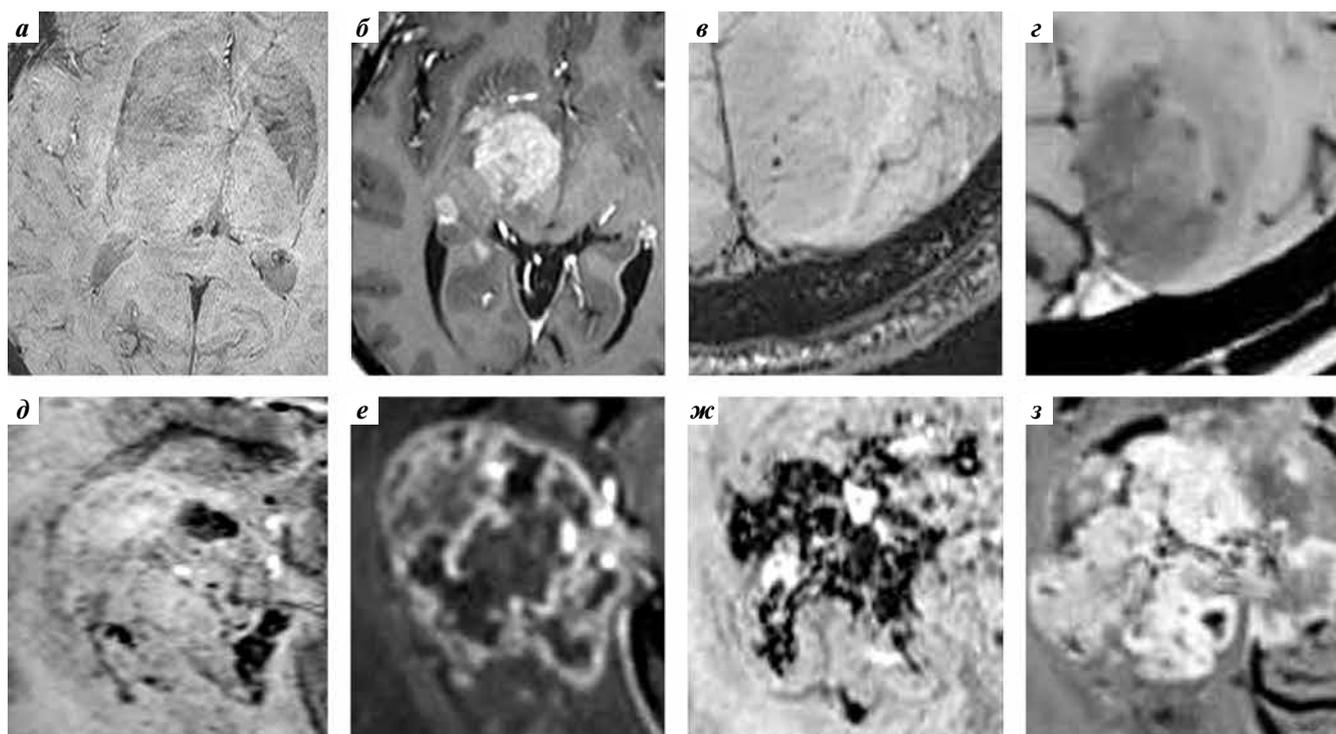


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах SWI (а, в, д, ж) и T1 (б, г, е, з) с контрастным усилением, аксиальные проекции. Сравнение опухолей с разной степенью микрососудистой пролиферации и степенью злокачественности по наличию гипоинтенсивных включений в белом веществе мозга (intratumoral susceptibility signals, ITSS): а, б – первичная лимфома, ITSS 0; в, г – доброкачественная внутри-мозговая опухоль, единичные точечные гипоинтенсивные включения (ITSS 1); д, е – анапластическая астроцитомы, активно и неравномерно накапливающая контрастный препарат, с элементами некроза и гипоинтенсивными включениями – внутриопухолевыми микрососудами и микро-крововизлияниями (ITSS 2); ж, з – глиобластома, множественные сливающиеся участки пониженного сигнала в режиме SWI (ITSS 3). После введения контрастного препарата вся площадь новообразования дает гиперинтенсивный сигнал

Fig. 2. Axial susceptibility weighted images (а, в, д, ж) and contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance images (б, г, е, з) of the brain. Comparison of tumors with different grades and degrees of microvascular proliferation by the presence of intratumoral susceptibility signals (ITSS): а, б – primary lymphoma, ITSS 0; в, г – benign intracerebral tumor, rare point hypointense areas (ITSS 1); д, е – anaplastic astrocytoma demonstrating intensive heterogeneous accumulation of contrast agent with elements of necrosis and hypointense areas – intratumoral microvessels and micro-hemorrhages (ITSS 2); ж, з – glioblastoma with multiple confluent hypointense areas on susceptibility weighted images (ITSS 3). After contrast agent injection, the entire area of the tumor shows a hyperintense signal

Результаты

В нашем исследовании картина поражения ткани мозга при всех злокачественных глиомах соответствовала ITSS 2 и 3: при глиобластомах – ITSS 3 во всех 26 (100 %) случаях, при анапластических глиомах – ITSS 3 в 3 (20 %) случаях, ITSS 2 – в остальных 12 (80 %). При первичных лимфомах ЦНС картина поражения ткани мозга соответствовала ITSS 1 в 4 (30,7 %) случаях, ITSS 0 – в 9 (69,3 %) (рис. 3).

При построении 95 % доверительного интервала на основании биномиального распределения установлено, что чувствительность и специфичность применения SWI с оценкой градации ITSS при пороговом значении >2 составили 100 % (доверительный интервал 93,3–100,0 %). Следовательно, с 95 % достоверностью результаты SWI в аналогичной выборке пациентов позволяют дифференцировать глиальные новообразования и лимфомы головного мозга в 93,3–100,0 % случаев.

Таким образом, во всех случаях в структуре глиальных опухолей высокой злокачественности (III–IV) выявлены микрокровоизлияния или разрастание микро-сосудистой сети, что обусловлено высокой агрессивностью этих новообразований и их быстрым ростом (рис. 4). Это подтверждено данными гистологического исследования операционного материала (рис. 5, 6).

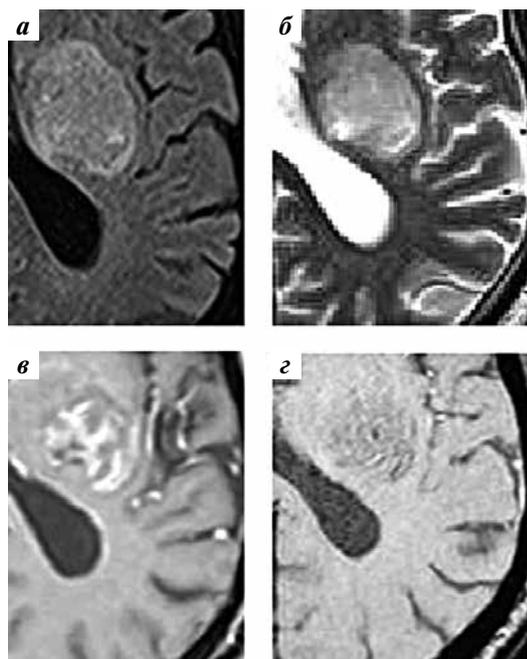


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Первичная лимфома. Режимы: а – T2 FLAIR; б – T2; в – T1 с внутривенным контрастированием; г – SWI. Интенсивное накопление контрастного вещества при единичном гипointенсивном участке на SWI-взвешенных изображениях (ITSS 1)

Fig. 3. Magnetic resonance images of the brain. Primary lymphoma. а – T2-weighted FLAIR image; б – T2-weighted image; в – contrast-enhanced T1-weighted image; г – SWI. Intensive accumulation of contrast agent in a single hypointense area on susceptibility weighted images (ITSS 1)

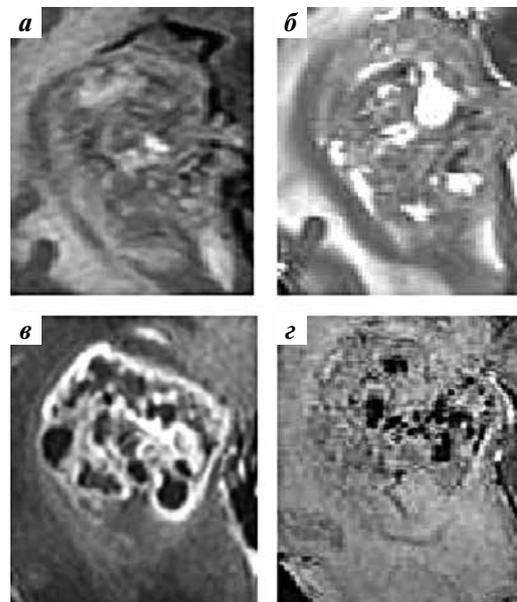


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Глиобластома. Режимы: а – T2 FLAIR; б – T2; в – T1 с внутривенным контрастированием; г – SWI. Интенсивное неоднородное накопление контрастного вещества. Множественные сливающиеся гипointенсивные включения – микрокровоизлияния и новообразованные сосуды в матрице опухоли (ITSS3)

Fig. 4. Magnetic resonance images of the brain. Glioblastoma. а – T2-weighted FLAIR image; б – T2-weighted image; в – contrast-enhanced T1-weighted image; г – SWI. Intensive heterogeneous accumulation of contrast agent. Multiple confluent hypointense areas – micro-hemorrhages and newly formed vessels in the tumor matrix (ITSS3)

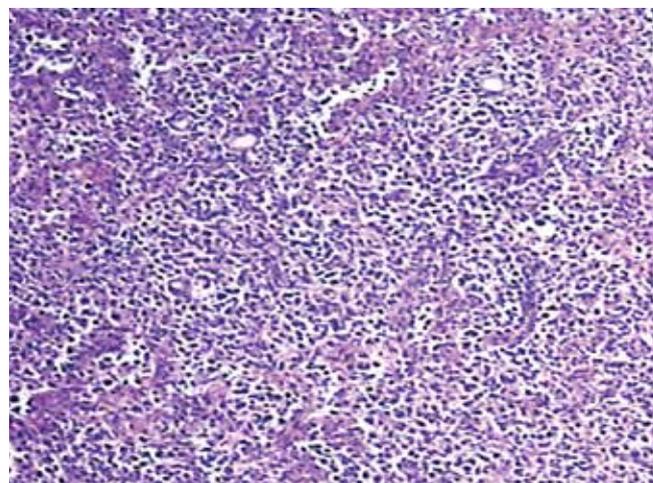


Рис. 5. Микропрепарат В-клеточной лимфомы. Диффузное разрастание лимфоидной ткани с диффузным мелко- и крупноклеточным инфильтратом с периваскулярной акцентуацией. $\times 10$

Fig. 5. Histological section of B-cell lymphoma. Diffuse growth of lymphoid tissue with diffuse small-cell and large-cell infiltration with perivascular accentuation. $\times 10$

Следует отметить, что в анапластических глиомах III степени злокачественности структура выявленных изменений соответствовала ITSS 2 в 80 % наблюдений, что может указывать на меньшую степень анаплазии

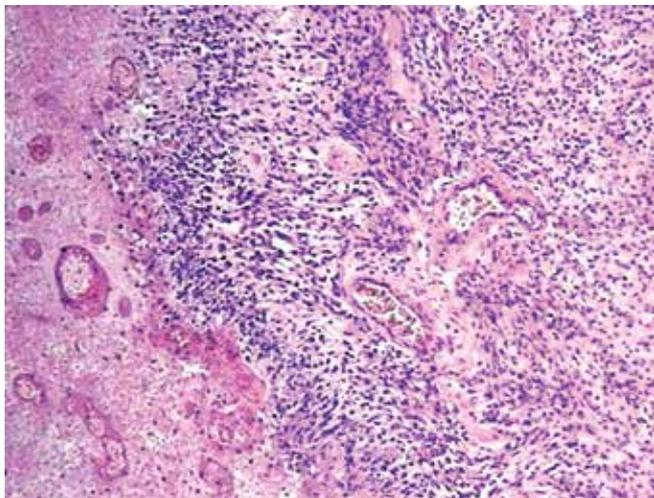


Рис. 6. Микропрепарат глиобластомы. Диффузное разрастание злокачественной полиморфноклеточной опухоли с высокой митотической активностью и высокой клеточностью, фибриллярным матриксом, микрососудистой пролиферацией, крупными очагами некроза. $\times 10$

Fig. 6. Histological section of glioblastoma. Diffuse growth of a malignant polymorphic-cell tumor with high mitotic activity and high cellularity, fibrillar matrix, microvascular proliferation, and large foci of necrosis. $\times 10$

и менее активный рост данной группы опухолей, что впоследствии может послужить дополнительным дифференциально-диагностическим признаком для различения глиобластом и анапластических астроцитом. Это важно ввиду ввиду схожести других критериев диагностики этих опухолей, например паттерна накопления контрастного вещества или интенсивности сигнала при рутинных протоколах (T1, T2, T2-FLAIR) (рис. 7, 8).

Обсуждение

В таблице представлены результаты зарубежных исследований, в которых сравнивались данные полуколичественного анализа SWI-изображений при злокачественных глиомах и лимфомах головного мозга. Все исследователи получили схожие результаты: при первичных лимфомах ЦНС МРТ-картина соответствует в подавляющем большинстве случаев ITSS 0, т.е. неангиогенез в структуре опухоли отсутствует, что доказано в ходе морфологического исследования биопсийного материала. При злокачественных глиомах, напротив, МРТ-картина соответствует ITSS 2 и 3, что позволило, как и в нашем исследовании, провести дифференциальную диагностику злокачественных глиомам и первичным лимфом ЦНС. Таким образом, с помощью МРТ в режиме SWI был правильно поставлен диагноз, а следовательно, верно определена тактика лечения.

Неоангиогенез – формирование новых микрососудов на основе уже существующей в ткани пораженного органа сети сосудов. Это необходимое условие для прогрессирования и роста злокачественных глиом головного мозга [23]. Неоангиогенез индуцируют

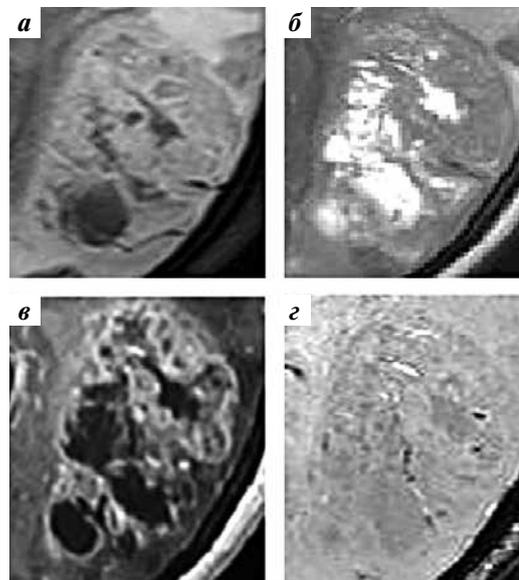


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Анапластическая глиома, III степень злокачественности. Режимы: а – T2 FLAIR; б – T2; в – T1 с внутривенным контрастированием; г – SWI. Паттерн контрастирования схож с таковым при глиобластоме, но в данном случае имеются немногочисленные гипоинтенсивные включения – микрососуды в матриксе опухоли (ITSS 2)

Fig. 7. Magnetic resonance images of the brain. Grade III anaplastic glioma: а – T2-weighted FLAIR image; б – T2-weighted image; в – contrast-enhanced T1-weighted image; г – SWI. The pattern of contrast agent accumulation is similar to that in glioblastoma except for few hypointense areas – microvessels in the tumor matrix (ITSS 2)

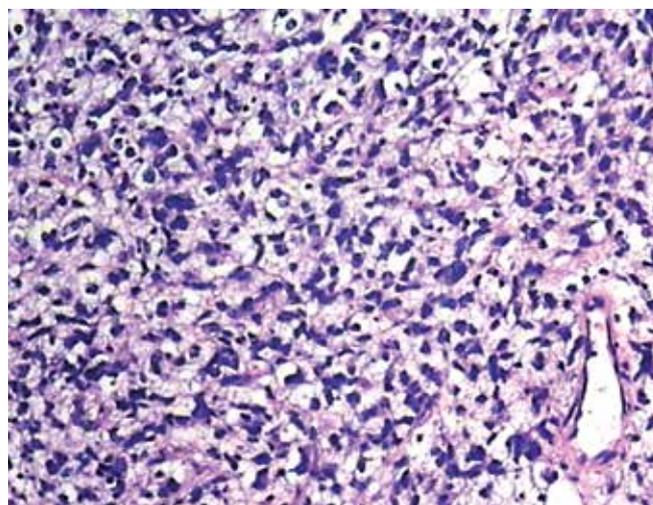


Рис. 8. Микропрепарат анапластической глиомы. Фрагменты ткани головного мозга с диффузными разрастаниями глиальной опухоли с бифазной морфологией: преобладающие по объему элементы со светоптическими признаками астроцитарной дифференцировки и минорные зоны с олигодендроглиальными элементами, расположенными среди сети тонкостенных сосудов, с мелкими очажками микрососудистой пролиферации

Fig. 8. Histological section of anaplastic glioma. Fragments of brain tissue with diffuse growth of the glial tumor with biphasic morphology: prevalence of elements with optical signs of astrocytic differentiation and minor areas with oligodendroglial elements located among thin-walled vessels, with small foci of microvascular proliferation

Сравнение глиом и первичных лимфом головного мозга по количеству гипоинтенсивных включений в белом веществе мозга (intratumoral susceptibility signals, ITSS), выявленных в ходе магнитно-резонансной томографии в режиме SWI (по данным научной литературы)

Comparison of gliomas and primary brain lymphomas by the number of intratumoral susceptibility signals (ITSS) detected by susceptibility weighted imaging (literature data)

Авторы, год публикации Authors, year of publication	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)					
	Глиомы (G ₃ –G ₄) Gliomas (G ₃ –G ₄)			Первичные лимфомы головного мозга Primary brain lymphomas		
	ITSS 0–1	ITSS 2	ITSS 3	ITSS 0	ITSS 1	ITSS 2–3
A. Radbruch (2013) [20]	0	8 (6,8)	109 (93,2)	13 (92,9)	1 (7,1)	0
О. Aydin и соавт. (2017) [21] O. Aydin et al. (2017) [21]	0	1 (5,5)	17 (94,5)	–	–	–
S. Peters и соавт. (2012) [7] S. Peters et al. (2012) [7]	0	0	11 (100,0)	4 (100,0)	0	0
P. Kickingereeder и соавт. (2014) [22] P. Kickingereeder et al. (2014) [22]	0	5 (17,8)	23 (82,2)	18 (94,7)	1 (5,3)	0

преимущественно изменения, происходящие непосредственно в опухоли: изменение структуры микроциркуляторного русла опухолевой ткани, усиление гипоксии, адаптация опухолевых клеток и активный синтез ангиогенных факторов клеточного роста. Аномальное расположение кровеносных сосудов в опухоли обуславливает неадекватное кровоснабжение опухолевой ткани, что приводит к выраженной гипоксии – ключевому индуцирующему фактору в процессе ангиогенеза [24]. В таких условиях в опухоли синтезируются индуцируемые гипоксией факторы (hypoxia inducible factors, HIF-1 и HIF-2) [25]. Связывание HIF с энхансерной последовательностью гена *VEGF* активирует экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). VEGF является ключевым элементом, стимулирующим рост сосудов и регулирующим миграцию, пролиферацию и выживание эндотелиальных клеток [26].

МикроРНК подвергается альтернативному сплайсингу для получения нескольких зрелых изоформ VEGF, из которых в большинстве опухолей человека преобладает VEGF165. Семейство VEGF включает 6 гликопротеинов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, плацентарный фактор роста (placental growth factor, PLGF). Обычно под наименованием VEGF скрывается VEGF-A. VEGF реализует свою функцию через 3 родственных VEGF-рецепторных тирозинкиназы (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) и 2 нейролипидных рецептора (NRP-1 NRP-2). Рецепторы VEGF первично синтезируются на эндотелии опухоли и отсутствуют в нормальных окружающих тканях. Активация сигнального пути VEGF/VEGFR приводит к увеличению сосудистой проницаемости, а также активирует пролиферацию, дифференцировку, выживаемость и миграцию эндотелиальных клеток в зависимости от типа рецептора [27]. В ЦНС, помимо активации неоангиогенеза,

VEGF выполняет нейротрофическую и нейропротекторную функции [28]. Кроме того, некоторые исследования доказали, что именно «стволовые клетки глиом» играют главенствующую роль в прогрессировании опухоли путем активации неоангиогенеза через эффекты VEGF/HIF-1 [29, 30].

Ангиопоэтины (Ang-1 и Ang-2) являются важными факторами роста эндотелия, передающими сигнал через Tie2-рецептор, экспрессируемый на эндотелиальных клетках, и задействованы в ангиогенезе глиом. Активация Tie2 посредством Ang-1 требуется для стабилизации, ремоделирования и созревания кровеносных сосудов [27].

Множество других факторов влияют на неоваскуляризацию при глиобlastомах. Фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet derived growth factor, PDGF), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor α , TNF- α). FGF, подразделяемый на кислый и основной (aFGF и bFGF), отвечает за резистентность эндотелиальных клеток к апоптозу. Влияние PDGF на ангиогенез частично опосредовано через VEGF. При глиомах экспрессия HGF, называемого также фактором рассеивания (scatter factor), коррелирует с плотностью формирования микрососудов [27]. Вазорин активно синтезируется под воздействием HIF-1, способствует прогрессированию глиом, ингибирует апоптоз в условиях гипоксии, а также является регулятором синтеза других ангиогенных факторов [31]. В результате воздействия стимуляторов ангиогенеза формирующиеся в опухоли сосуды имеют значительно больший диаметр и тонкую базальную мембрану по сравнению с неопухолевыми сосудами, а следовательно, низкую эластичность и прочность, что объясняет наличие множественных гипоинтенсивных

(точечных и/или линейных) включений в новообразованиях, выявляемых при МРТ в режиме SWI [32].

Активное изучение неоангиогенеза и микрокровоизлияний в первичных лимфомах ЦНС началось сравнительно недавно, поскольку ранее считалось, что клетки лимфом редко синтезируют ангиогенные факторы, способные стимулировать формирование собственной сосудистой сети, и растут периваскулярно, используя нормальную сосудистую сеть пораженного органа [6, 7, 33]. Однако в работе Н. Takeuchi и соавт. (2007) были обнаружены признаки микроваскулярной пролиферации различной степени выраженности у 9 из 19 пациентов с гистологически подтвержденными первичными лимфомами ЦНС. При этом у пациентов с положительной экспрессией VEGF, выявленной при иммуногистохимическом исследовании биопсийного материала, имелись фенестрации в эндотелии новообразованных микрососудов и признаки нарушения гематоэнцефалического барьера, что отличало интактные сосуды от патологических [8]. В дальнейших исследованиях

было показано, что ангиогенез при лимфомах регулируется опосредованно через рецепторы VEGFR-3 и лимфотоксина β (ключевая роль отводится рецептору лимфотоксина β) [34]. В нашем исследовании только 30 % первичных лимфом ЦНС характеризовалось наличием единичных микрокровоизлияний, что может быть связано с высокой пролиферативной активностью данных опухолей и положительной экспрессией VEGF. Очевидно, что данный вопрос требует дальнейшего изучения на более крупной выборке пациентов.

Заключение

Магнитно-резонансная томография в режиме SWI – перспективный метод полуколичественной оценки патологических изменений опухолевой сосудистой архитектоники и наличия интратуморальных кровоизлияний, что обуславливает его высокую специфичность в дифференциальной диагностике злокачественных глиом и лимфом головного мозга, активно накапливающих контрастное вещество.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никифоров Б.М., Мацко Д.Е. Опухоли головного мозга. СПб.: Питер, 2013. 320 с. [Nikiforov B.M., Matsko D.E. Brain tumors. Saint Petersburg: Piter, 2013. 320 p. (In Russ.)].
2. Волошин С.В., Криволапов Ю.А., Шувяев В.А. и др. Первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы: современные представления о патогенезе, диагностике и принципах лечения. Вестник гематологии 2011;7(3):22–34. [Voloshin S.V., Krivolapov Yu.A., Shuvaev V.A. et al. Primary B-cell lymphoma of the central nervous system (PCLCS): modern concepts about pathogenesis, diagnostic and treatment. Vestnik gematologii = Messenger of hematology 2011;7(3):22–34. (In Russ.)].
3. Ding Y., Xing Z., Liu B. et al. Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastases using susceptibility-weighted imaging. Brain Behav 2014;4(6):841–9. DOI: 10.1002/brb3.288.
4. Dulak J., Józkwicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets 2005;5(8):579–94. DOI: 10.2174/156800905774932824.
5. Salven P., Teerenhovi L., Joensuu H. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;90(8):3167–72.
6. Rubenstein J., Fischbein N., Aldape K. et al. Hemorrhage and VEGF expression in a case of primary CNS lymphoma. J Neurooncol 2002;58(1):53–6. DOI: 10.1023/a:1015887312455.
7. Peters S., Knöß N., Wödarf F. et al. Glioblastomas vs. lymphomas: More diagnostic certainty by using susceptibility-weighted imaging (SWI). Rofo 2012;184:713–8. DOI: 10.1055/s-0032-1312862.
8. Takeuchi H., Matsuda K., Kitai R. et al. Angiogenesis in primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol 2007;84(2):141–5. DOI: 10.1007/s11060-007-9363-x.
9. Gasparotti R., Pinelli L., Liserre R. New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay. Insights Imaging 2011;2(3):335–47. DOI: 10.1007/s13244-011-0086-3.
10. Heymans S., Luttun A., Nuyens D. et al. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. Nat Med 1999;5(10):1135–42. DOI: 10.1038/13459.
11. Mittal S., Wu Z., Neelavalli J., Haacke E.M. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. AJNR Am J Neuroradiol 2009;30(2):232–52. DOI: 10.3174/ajnr.A1461.
12. Park S.M., Kim H.S., Jahng G.H. et al. Combination of high-resolution susceptibility-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient: Added value to brain tumour imaging and clinical feasibility of non-contrast MRI at 3 T. Br J Radiol 2010;83(990):466–75. DOI: 10.1259/bjr/34304111.
13. Lee B.C., Vo K.D., Kido D.K. et al. MR high-resolution blood oxygenation level-dependent venography of occult (low-flow) vascular lesions. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20(7):1239–42.
14. Akter M., Hirai T., Hiai Y. et al. Detection of hemorrhagic hypointense foci in the brain on susceptibility-weighted imaging clinical and phantom studies. Acad Radiol 2007;14(9):1011–9. DOI: 10.1016/j.acra.2007.05.013.
15. Goos J.D.C., van der Flier W.M., Knol D.L. et al. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. Stroke J Cereb Circ 2011;42(7):1894–900. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.599837.
16. Guo L.F., Wang G., Zhu X.Y. et al. Comparison of ESWAN, SWI-SPGR, and 2D T2*-weighted GRE sequence or depicting cerebral microbleeds. Clin Neuroradiol 2013;23(2):121–7. DOI: 10.1007/s00062-012-0185-7.
17. Cheng A.L., Batool S., McCreary C.R. et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. Stroke J Cereb Circ 2013;44(10): 2782–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002267.
18. Shams S., Martola J., Cavallin L. et al. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? AJNR Am J Neuroradiol 2015;36(6): 1089–95. DOI: 10.3174/ajnr.A4248.

19. Park M.J., Kim H.S., Jahng G.H. et al. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: comparison with MR perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(7):1402–8. DOI: 10.3174/ajnr.A1593.
20. Radbruch A. Differentiation of glioblastoma and primary CNS lymphomas using susceptibility weighted imaging. *Eur J Radiol* 2013;82:552–6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.11.002.
21. Aydin O., Buyukkaya R., Hakyemez B. Susceptibility imaging in glial tumor grading; using 3 Tesla magnetic resonance(MR) system and 32 channel head coil. *Pol J Radiol* 2017;1(82):179–87. DOI: 10.12659/PJR.900374.
22. Kickingereder P., Wiestler B., Sahn F. et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging. *Neuroradiol* 2014;272(3):843–50. DOI: 10.1148/radiol.14132740.
23. Folkman J. Tumour angiogenesis. In: *Cancer Medicine*. Ontario: Decker, 2000. Pp. 132–152. DOI: 10.3322/canjclin.22.4.226.
24. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Яруллина А.И. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга. *Вопросы онкологии* 2017;63(1):19–27. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Belykh E.G., Yarulina A.I. Molecular aspects of angiogenesis in glioblastomas of the brain. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2017;63(1):19–27. (In Russ.)].
25. Eiken H.M., Adams R.M. Dynamics of endothelial cell behaviour in sprouting angiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2010;22(5):617–25. DOI: 10.1016/j.ceb.2010.08.010.
26. Feige J.J. Tumour angiogenesis: recent progress and remaining challenges. *Bull Cancer* 2010;97(11):1305–10. DOI: 10.1684/bdc.2010.1208.
27. Fischer I., Gagner J.-P., Law M. et al. Angiogenesis in gliomas. *Biol Mol Pathophys Brain Pathol* 2005;15:297–310. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2005.tb00115.x.
28. Storkebaum E., Lambrechts D., Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *BioEssays* 2004; 26:943–54. DOI: 10.1002/bies.20092.
29. Jin K., Zhu Y., Sun Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(18):1946–50. DOI: 10.1073/pnas.182296499.
30. Li C., Ai B., Li Y. et al. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. *Eur J Radiol* 2010;75(1):81–5. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.08.003.
31. Weiye L., Baoyin G., Jiecheng Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates malignant progression and angiogenesis in glioma. *Cancer Sci* 2019;110(8):2558–72. DOI: 10.1111/cas.14103.
32. Jain R.K., di Tomaso E., Dan G.D. et al. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007;(8):610–22. DOI: 10.1038/nrn2175.
33. Paulus W. Classification, pathogenesis and molecular pathology of primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999;43(3):203–8. DOI: 10.1023/a:1006242116122.
34. Gloger M., Menzel L., Grau M. et al. Lymphoma angiogenesis is orchestrated by noncanonical signaling pathways. *Canc Res* 2020;80(6):1316–29. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1493.

Вклад авторов

Д.В. Сашин: разработка дизайна исследования, проведение диагностических исследований, написание текста статьи;

М.Б. Долгушин, Д.С. Романов, Н.А. Козлов: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи;

Е.А. Кобякова: анализ полученных данных;

А.Х. Бекашев: научное редактирование статьи;

А.С. Субботин: написание текста статьи, научное редактирование статьи;

Э.А. Нечипай: анализ полученных данных, проведение диагностических исследований.

Authors' contributions

D.V. Sashin: developing the research design, conducting magnetic resonance imaging, article writing;

M.B. Dolgushin, D.S. Romanov, N.A. Kozlov: developing the research design, scientific editing of the article;

E.A. Kobyakova: analysis of the obtained data;

A.Kh. Bekyashev: scientific editing of the article;

A.S. Subbotin: article writing, scientific editing of the article;

E.A. Nechipay: analysis of the obtained data, conducting magnetic resonance imaging.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Сашин / D.V. Sashin: <https://orcid.org/0000-0003-0431-2610>

М.Б. Долгушин / M.B. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Е.А. Кобякова / E.A. Kobyakova: <https://orcid.org/0000-0001-8347-1243>

А.Х. Бекашев / A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>

А.С. Субботин / A.S. Subbotin: <https://orcid.org/0000-0002-4648-2362>

Э.А. Нечипай / E.A. Nechipay: <https://orcid.org/0000-0002-3785-7070>

Д.С. Романов / D.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>

Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.05.2020. **Принята к публикации:** 18.06.2020.

Article submitted: 02.05.2020. **Accepted for publication:** 18.06.2020.

Анализ результатов лечения вандетанибом прогрессирующего местно-распространенного неоперабельного и диссеминированного медулярного рака щитовидной железы вне клинического исследования (российский опыт)

И. С. Романов¹, А. М. Мудунов¹, С. О. Подвязников², А. В. Игнатова^{2,3}, Ю. В. Алымов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Юрий Владимирович Алымов allmedperevod@gmail.com

Цель исследования — ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения вандетаниба в клинической практике с целью лечения метастатических и неоперабельных форм медулярного рака щитовидной железы.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения вандетанибом 46 пациентов. Оценивали выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, срок до прогрессирования и частоту нежелательных явлений.

Результаты. При медиане длительности наблюдения в 27,4 мес (диапазон 2,5–106,5 мес) и медиане длительности приема вандетаниба в 21 мес прогрессирование было зафиксировано в 32,6 % случаев, стабилизация — в 28,3 %, частичный ответ — в 8,7 %. У 1 пациента получен полный ответ на лечение. Смертельный исход произошел в 28,2 % случаев, в том числе в 2 случаях по не связанным с опухолью причинам. Однолетняя и трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила соответственно 67,3 и 33,3 %, а двухлетняя и пятилетняя общая выживаемость — соответственно 82,4 и 29,4 %. Эффективность лечения подтверждена снижением уровня кальцитонина в крови после начала терапии на 79,4 %. Побочные эффекты зарегистрированы у 33,9 % пациентов (чаще кожные и гастроинтестинальные токсические реакции) и в большинстве случаев легко поддавались коррекции. В 8 (17,4 %) случаях в связи с возникновением нежелательных явлений терапия вандетанибом была прекращена.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и приемлемой безопасности вандетаниба в лечении прогрессирующего местно-распространенного неоперабельного и диссеминированного медулярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: медулярный рак щитовидной железы, вандетаниб, ингибиторы тирозинкиназ, выживаемость, нежелательные явления

Для цитирования: Романов И. С., Мудунов А. М., Подвязников С. О. и др. Анализ результатов лечения вандетанибом прогрессирующего местно-распространенного неоперабельного и диссеминированного медулярного рака щитовидной железы вне клинического исследования (российский опыт). Опухоли головы и шеи 2020;10(2):46–53.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-46-53



Analysis of treatment outcomes in patients with progressive locally advanced non-resectable and disseminated medullary thyroid cancer receiving vandetanib outside of clinical trials (Russian experience)

I. S. Romanov¹, A. M. Mudunov¹, S. O. Podvyaznikov², A. V. Ignatova^{2,3}, Yu. V. Alymov¹

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The study objective is to perform retrospective analysis of the efficacy and safety of vandetanib for metastatic and non-resectable medullary thyroid cancer in routine clinical practice.

Materials and methods. We analyzed treatment outcomes in 46 patients treated with vandetanib. We also evaluated progression-free survival, overall survival, time to progression, and frequency of adverse events.

Results. At a median follow-up time of 27.4 months (range: 2.5–106.5 months) and median duration of vandetanib therapy of 21 months, disease progression was registered in 32.6 % of cases, whereas stable disease was observed in 28.3 % of cases and 8.7 % of study participants

demonstrated partial response. One patient had complete response to treatment. Almost one-third of patients (28.2 %) died, including 2 individuals whose death was not associated with cancer. The one-year and three-year progression-free survival rates were 67.3 % and 33.3 %, respectively; the two-year and five-year overall survival rates were 82.4 % and 29.4 %, respectively. The efficacy of therapy was confirmed by a 79.4 % decrease in the serum level of calcitonin after treatment initiation. Side effects were observed in 33.9 % of patients (primarily skin and gastrointestinal toxic reactions) and were easily managed in most of the cases. Eight individuals (17.4 %) required cessation of vandetanib due to adverse events.

Conclusion. Our findings suggest high efficacy and acceptable safety profile of vandetanib in the treatment of progressive locally advanced non-resectable and disseminated medullary thyroid cancer

Key words: medullary thyroid cancer, vandetanib, tyrosine kinase inhibitors, survival, adverse events

For citation: Romanov I.S., Mudunov A.M., Podvyaznikov S.O. et al. Analysis of treatment outcomes in patients with progressive locally advanced non-resectable and disseminated medullary thyroid cancer receiving vandetanib outside of clinical trials (Russian experience). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(2):46–53. (In Russ.)*.

Введение

Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из парафолликулярных С-клеток, секретирующих кальцитонин. На долю медулярного рака приходится от 1,7 до 5 % всех случаев злокачественных опухолей щитовидной железы, при этом заболеваемость всеми вариантами карцином щитовидной железы в России составляет 6 случаев на 100 тыс. человек [1–5].

В отличие от дифференцированных форм, МРЩЖ характеризуется менее благоприятным прогнозом ввиду биологических особенностей опухоли и невозможности применения гормональной супрессивной терапии и радиоiodтерапии [6, 7]. На сегодняшний день хирургическое вмешательство остается основным методом лечения пациентов с МРЩЖ [3]. Радикальная операция, проведенная при I–III стадиях заболевания, позволяет добиться высокой 5- и 10-летней выживаемости (95 и 75 % соответственно) [8, 9].

Однако примерно в 25 % случаев радикальное хирургическое лечение оказывается невыполнимым вследствие локорегионарной распространенности болезни или наличия отдаленных метастазов [8]. Лечение диссеминированных и местно-распространенных нерезектабельных форм МРЩЖ считается наиболее сложной проблемой онкологии, которая до недавнего времени была камнем преткновения. Однако в 2012 г., после публикации результатов рандомизированного контролируемого исследования ZETA появилась перспектива ее решения. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, принимавших вандетаниб, составила 30,5 мес, а в группе плацебо – 19,3 мес ($p = 0,001$). Препарат сдерживал не только структурное, но и биохимическое прогрессирование МРЩЖ: уровень кальцитонина на фоне приема вандетаниба снизился на 69 %, а в группе плацебо – всего лишь на 3 % ($p = 0,001$). Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования составило 0,46 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,69; $p < 0,001$) [10]. В дальнейших исследованиях также была продемонстрирована целе-

сообразность применения вандетаниба в лечении нерезектабельного местно-распространенного или метастатического МРЩЖ [11–14]. С 2013 г. вандетаниб является единственным зарегистрированным в Российской Федерации таргетным препаратом для лечения МРЩЖ [15].

Тем не менее ввиду сложности набора достаточно большой выборки пациентов (что обусловлено орфанностью заболевания) исследования по оценке эффективности препарата продолжают: остается ряд важных вопросов, подлежащих анализу. В частности, необходима оценка влияния вандетаниба на общую выживаемость пациентов. Количество публикаций, посвященных данному вопросу, на сегодняшний момент невелико, а их результаты неоднозначны. Так, в 2018 г. российские авторы в ходе ретроспективного анализа выявили преимущество таргетной терапии вандетанибом в монорежиме и в сочетании с дистанционной лучевой терапией над дистанционной лучевой терапией в монорежиме при нерезектабельном и прогрессирующем МРЩЖ. Медиана выживаемости при сочетании методов лечения ($n = 16$) составила 48 мес, при монотерапии вандетанибом ($n = 36$) – 50 мес, а в группе лучевой терапии ($n = 26$) – всего 14 мес ($p < 0,001$) [16]. Но в систематическом обзоре, опубликованном в феврале 2019 г., не выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов на фоне применения вандетаниба и плацебо (50 % против 52 %; отношение рисков 0,99, 95 % ДИ 0,72–1,38; $p = 0,975$). Следует отметить, что интерпретация результатов была осложнена, поскольку исследование было кроссоверным и часть пациентов с прогрессирующим на фоне плацебо была переведена в группу вандетаниба [17]. На данный момент ожидаются результаты исследований NCT01945762 и NCT00410761.

Цель данного исследования – ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения вандетаниба в клинической практике с целью лечения метастатических и неоперабельных форм медулярного рака щитовидной железы.

Материалы и методы

Настоящая работа основана на ретроспективном анализе данных 64 пациентов (29 (45,3 %) женщин), 35 (54,7 %) мужчин) с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим МРЩЖ, которым был рекомендован вандетаниб. На момент начала таргетной терапии вандетанибом возраст пациентов варьировал от 17 до 83 лет (медиана — 55 лет, среднее значение — 52,5 года).

Во всех случаях диагноз был подтвержден по результатам прижизненного патолого-анатомического исследования, а также анализа крови: выявлен высокий уровень кальцитонина, который варьировал от 71 до 33884 пмоль/л (среднее значение — 2258,4 пмоль/л; медиана — 1068,6 пмоль/л).

У 23 из 64 пациентов МРЩЖ протекал в спорадической форме, а в 3 случаях был проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии (типа 2В — у 2 пациентов, типа 2А — у 1). В 38 случаях генетическое исследование на наличие мутаций в гене *RET* не проводилось.

В 12 случаях МРЩЖ был первично неоперабельным, а в 52 случаях до начала таргетной терапии были выполнены операции различного объема на первичном очаге: гемитиреоидэктомия с дальнейшей завершающей тиреоидэктомией — в 4 случаях, тиреоидэктомия — в 48 случаях. В 32 случаях операция на первичном очаге была дополнена операцией на регионарных лимфоколлекторах: односторонней шейной лимфаденэктомией — в 19 случаях, двусторонней — в 13. У 12 пациентов была проведена послеоперационная лучевая терапия. По поводу рецидива заболевания 7 пациентов были оперированы повторно. В связи с прогрессированием заболевания 14 пациентов до начала лечения вандетанибом прошли курс интерферонотерапии, 1 — таргетной терапии другим мультикиназным ингибитором (табл. 1).

На момент начала таргетной терапии вандетанибом отдаленные метастазы наблюдались у 59 пациентов: у 36 поражение было ограничено 1 анатомической зоной, а у 23 затрагивало 2 и более органа (табл. 2).

Наиболее часто отдаленные метастазы локализовались в паренхиме легких и печени (по 20,3 % случаев), реже наблюдалось поражение костной ткани, лимфатических узлов средостения. Кроме того, был зарегистрирован казуистический случай поражения небной миндалины.

Оценивали выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов на фоне терапии вандетанибом, а также срок от начала терапии до прогрессирования и частоту нежелательных явлений.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программ Microsoft Excel, Medcalc v15.8. Показатели общей выживаемости рассчитывали исходя из реальных данных о длительности жизни

Таблица 1. Распределение пациентов с медулярным раком щитовидной железы по видам лечения, проведенного до начала таргетной терапии вандетанибом

Table 1. Distribution of patients with medullary thyroid cancer by the type of treatment they received prior to targeted therapy with vandetanib

Лечение Treatment	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.
Не проводилось None	11
Хирургическое Surgery	29
Хирургия + лучевая терапия Surgery + radiotherapy	9
Хирургия + терапия интерферонами Surgery + interferon therapy	10
Хирургия + лучевая терапия + терапия интерферонами Surgery + radiotherapy + interferon therapy	3
Терапия интерферонами Interferon therapy	1
Хирургия + таргетная терапия Surgery + targeted therapy	1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	64

каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана–Майера. Таким же образом оценивали выживаемость без прогрессирования.

Результаты

Из анализа результатов терапии вандетанибом были исключены 18 пациентов: 6 из них продолжают получать препарат, но период наблюдения за ними продолжается <12 мес; в 1 случае лечение было закончено через 4,5 мес в связи с отсутствием препарата, при этом наблюдалась стабилизация заболевания; у 11 пациентов невозможно собрать катмнез после направления на лечение вандетанибом по месту жительства.

Таким образом, отдаленные результаты лечения больных МРЩЖ удалось оценить у 46 пациентов (табл. 3). Период наблюдения продолжался от 2,5 до 106,5 мес (медиана 27,4 мес), длительность приема препарата составила от 2,0 до 106,5 мес (медиана 21,0 мес).

Частота получения объективного ответа на терапию составила 43,5 %, при этом в 1 случае наблюдался полный эффект. На фоне стабилизации МРЩЖ 2 пациента умерли от причин, не связанных с заболеванием: в одном случае развилась пневмония, в другом случае острый инфаркт миокарда. Прогрессирование наблюдалось у 56,5 % пациентов, в том числе в 11 случаях оно

Таблица 2. Частота локализации отдаленных метастазов у пациентов с медулярным раком щитовидной железы до начала таргетной терапии вандетанибом

Table 2. Location of distant metastases in patients with medullary thyroid cancer before the initiation of targeted therapy with vandetanib

Локализация Location	Частота, абс. (%) Frequency, abs. (%)
Средостение Mediastinum	6 (10,1)
Печень Liver	12 (20,3)
Легкие Lungs	12 (20,3)
Кости Bones	5 (8,5)
Небная миндалина Palatine tonsil	1 (1,7)
Средостение + печень Mediastinum + liver	2 (3,4)
Средостение + печень + легкие Mediastinum + liver + lungs	3 (5,1)
Средостение + легкие Mediastinum + lungs	2 (3,4)
Средостение + кости Mediastinum + bones	3 (5,1)
Печень + легкие Liver + lungs	3 (5,1)
Печень + легкие + кости Liver + lungs + bones	1 (1,7)
Печень + кости Liver + bones	5 (8,5)
Легкие + кости Lungs + bones	2 (3,4)
Средостение + легкие + кости Mediastinum + lungs + bones	2 (3,4)

привело к смерти. Срок от начала приема вандетаниба до прогрессирования варьировал от 2 до 47 мес (медиана 10,75 мес, среднее значение 15,54 мес) (рис. 1).

Наиболее часто (53,8 % случаев) прогрессирование регистрировали через 6–21 мес с момента начала терапии. Максимальная длительность периода без прогрессирования на момент написания публикации составила 106,5 мес, пациент продолжает прием препарата без ухудшения симптомов заболевания. Важно отметить, что еще в 1 случае в связи с острым инфарктом миокарда перерыв в лечении вандетанибом составил 6 лет. Однако повторное назначение препарата после стабилизации сердечной функции пациента дало стойкий эффект в виде частичного ответа опухоли.

Эффективность вандетаниба также подтверждена снижением уровня кальцитонина после начала терапии.

Таблица 3. Исходы лечения вандетанибом пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы (n = 46)

Table 3. Treatment outcomes in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer after therapy with vandetanib (n = 46)

Исход Outcome	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Прогрессирование Disease progression	15 (32,6)
Стабилизация Stable disease	13 (28,3)
Частичный ответ Partial response	4 (8,7)
Полный ответ Complete response	1 (2,2)
Смерть от прогрессирования Death due to disease progression	11 (23,9)
Смерть от иных причин Death due to other reasons	2 (4,3)

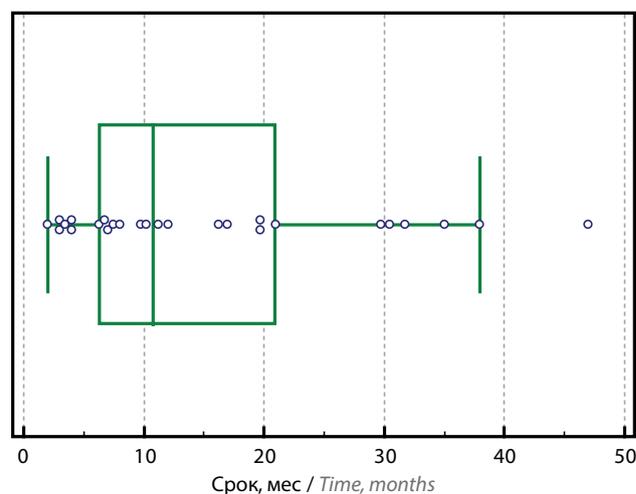


Рис. 1. Срок от начала терапии вандетанибом до прогрессирования медулярного рака щитовидной железы

Fig. 1. Time between the initiation of vandetanib therapy and progression of medullary thyroid cancer

На момент начала лечения средний уровень кальцитонина в сыворотке крови пациентов составлял 2262,5 пмоль/л (диапазон 220–22748 пмоль/л), в процессе терапии максимально снижался до значения 488,9 пмоль/л (диапазон 10,5–1855,8 пмоль/л), т. е. на 79,4 %.

Однолетняя выживаемость без прогрессирования на фоне приема вандетаниба составила 67,3 ± 6,9 %, медиана не достигнута (рис. 2).

В связи с коротким периодом наблюдения и отсутствием прогрессирования болезни за данный период 10 из 46 пациентов были исключены из анализа трехлетней выживаемости без прогрессирования.

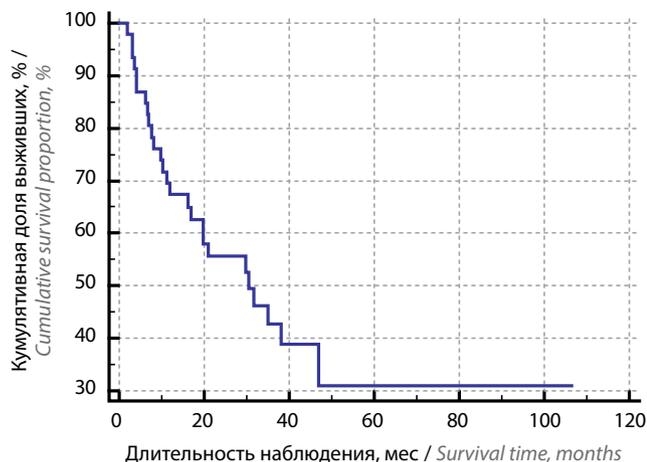


Рис. 2. Кривая Каплана–Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы ($n = 46$)

Fig. 2. Kaplan–Meier curve for progression-free survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib ($n = 46$)

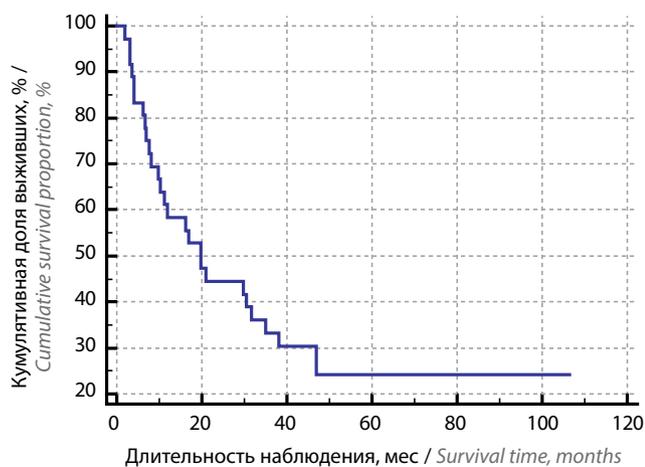


Рис. 3. Кривая Каплана–Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы (анализ после исключения 10 пациентов с отсутствием прогрессирования) ($n = 36$)

Fig. 3. Kaplan–Meier curve for progression-free survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib (after excluding 10 patients with no progression) ($n = 36$)

Трехлетняя выживаемость без прогрессирования равнялась $33,3 \pm 7,8$ %, медиана составила 19,75 мес (95 % ДИ 10,25–35,0 мес) (рис. 3).

В анализ пятилетней выживаемости включены 30 пациентов. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила $13,3 \pm 6,2$ % (медиана 12 мес, 95 % ДИ 7,5–29,75 мес, среднее 27,6 мес) (рис. 4).

Двухлетнюю общую выживаемость на фоне таргетной терапии вандетанибом удалось оценить у 34 из 46 пациентов: 12 больных не включены в анализ в связи с коротким периодом наблюдения, в том числе 4 паци-

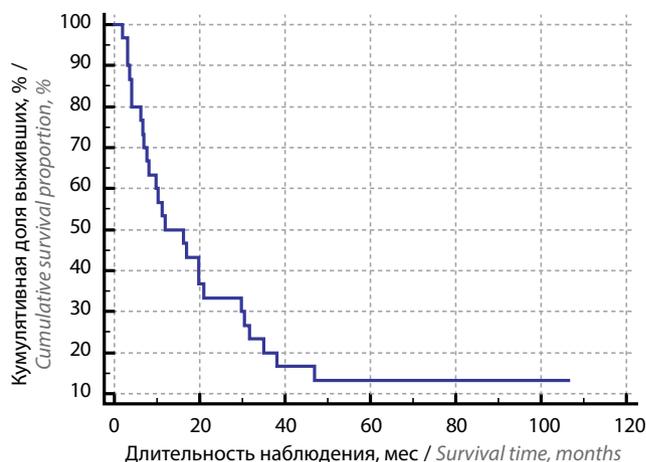


Рис. 4. Кривая Каплана–Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы (анализ после исключения 16 пациентов) ($n = 30$)

Fig. 4. Kaplan–Meier curve for progression-free survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib (after excluding 16 patients) ($n = 30$)

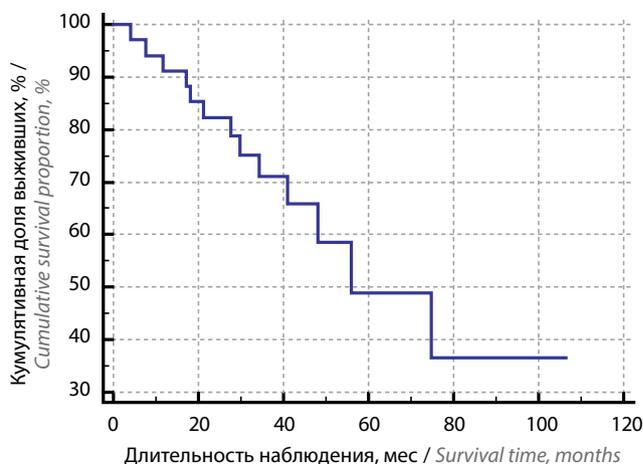


Рис. 5. Кривая Каплана–Майера, отражающая общую выживаемость на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы ($n = 34$)

Fig. 5. Kaplan–Meier curve for overall survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib ($n = 34$)

ента отказались от наблюдения и дальнейшего лечения в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина после прогрессирования заболевания. Следует отметить, что у 6 из 34 больных, включенных в анализ общей выживаемости, вандетаниб был заменен на другой мультикиназный ингибитор после прогрессирования (у 5 – в срок до 2 лет, у 1 – более чем через 2 года).

Двухлетняя общая выживаемость на фоне приема вандетаниба составила $82,4 \pm 6,5$ %, медиана не достигнута (рис. 5).

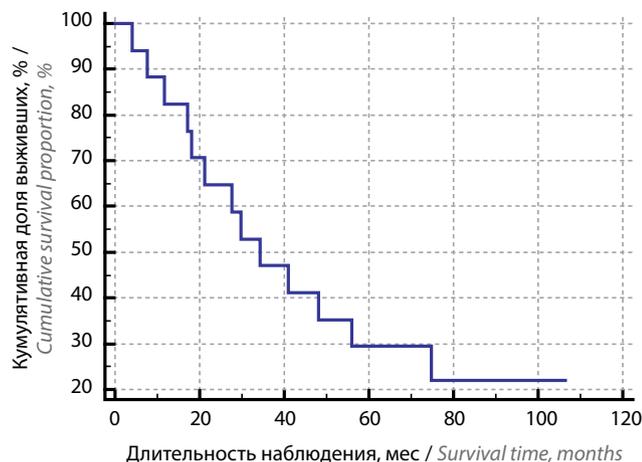


Рис. 6. Кривая Каплана–Майера, отражающая общую выживаемость на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы (анализ после исключения 17 пациентов) ($n = 17$)

Fig. 6. Kaplan–Meier curve for overall survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib (after excluding 17 patients) ($n = 17$)

В анализ 5-летней общей выживаемости были включены 17 пациентов, у которых длительность периода наблюдения была достаточной. Пятилетняя общая выживаемость на фоне терапии вандетанибом составила $29,4 \pm 11,1$ %, медиана 34,2 мес (95 % ДИ 18,0–74,75 мес; среднее 47,5 мес) (рис. 6).

Нежелательные явления на фоне терапии вандетанибом зарегистрированы у 33,9 % пациентов (табл. 4). К наиболее частым из них относились кожные (36,9 % случаев), гастроинтестинальные (34,8 %) и сердечно-сосудистые (26,1 %). В 34 (73,9 %) случаях они были легкой степени тяжести и хорошо поддавались сопроводительной терапии. Нежелательные явления II–III степени тяжести наблюдались в 8,7 % случаев. Кроме того, в 8 (17,4 %) случаях в связи с развитием нежелательных явлений терапию вандетанибом пришлось завершить.

Обсуждение

В данной публикации представлен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения вандетаниба в рутинной клинической практике вне рамок клинических исследований. В нашей работе при медиане наблюдения в 27,4 мес прогрессирование заболевания наблюдалось в 32,6 % случаев, а смертельные исходы на фоне прогрессирования болезни – в 23,9 %. Полученные результаты были сопоставимы с результатами исследования III фазы ZETA, проводимого в рамках клинического протокола S.A. Wells и соавт., в котором при медиане наблюдения в 24 мес у 37 % пациентов наблюдалось прогрессирование, а в 15 % случаев произошел смертельный исход [10]. Наши результаты также сопоставимы с результатами французского ретроспективного анализа данных

Таблица 4. Частота нежелательных явлений у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы на фоне приема вандетаниба ($n = 46$)

Table 4. Frequency of adverse events in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib ($n = 46$)

Нежелательное явление Adverse event	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)
Кожные, в том числе: Skin, including:	17 (36,9)
сыпь rash	13 (28,2)
ладонно-подошвенный синдром hand-foot syndrome	4 (8,7)
Гастроинтестинальные, в том числе: Gastrointestinal, including:	16 (34,8)
диарея diarrhea	14 (30,4)
потеря аппетита loss of appetite	1 (2,2)
тошнота nausea	1 (2,2)
Сердечно-сосудистые, в том числе: Cardiovascular, including:	12 (26,1)
артериальная гипертензия arterial hypertension	8 (17,4)
острый инфаркт миокарда acute myocardial infarction	3 (6,5)
увеличение интервала QT QT prolongation	1 (2,2)
Гипотиреоз Hypothyroidism	9 (19,6)
Слабость Fatigue	5 (10,9)
Маточное кровотечение Uterine bleeding	1 (2,2)
Депрессия Depression	1 (2,2)
Головная боль Headache	1 (2,2)
Пневмония Pneumonia	1 (2,2)

пациентов, получавших вандетаниб в рамках клинической практики, по частоте достижения полного ответа (2,2 и 2 %) и медиане выживаемости без прогрессирования при наблюдении в течение не более 3 лет (19,75 против 16,1 мес) [13]. Частота получения объективного положительного ответа в исследовании C.N. Chougnat и соавт. оказалась выше (77 % против 43,5 %), однако в данном исследовании период наблюдения был короче: медиана срока наблюдения составила 20 мес против

27,4 мес в нашей работе. Следует отметить, что в нашей работе общая двухлетняя выживаемость была выше и составила 82,4 % против 60 %, что может быть обусловлено приемом 2-го таргетного препарата 5 пациентами.

Кроме того, в отличие от других исследований, нам удалось оценить пятилетнюю общую выживаемость ($n = 17$) и выживаемость без прогрессирования ($n = 30$); показатели составили 29,4 и 13,3 % соответственно. Тем не менее результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду небольшого размера выборки пациентов.

При сравнении профиля безопасности препарата в нашей работе частота отмены лечения составила 17,4 % против 12 % в исследовании ZETA [10] и против 27 % в исследовании C.N. Chougnnet и соавт. [13]. Различия с исследованием ZETA, вероятно, объясняется строгим отбором пациентов в группу лечения вандетанибом в рамках клинического протокола. Профиль

токсичности совпадал с таковым в 2 ранее опубликованных исследованиях: наиболее частыми были дерматологические и гастроинтестинальные нежелательные явления. Тем не менее в большинстве случаев нежелательные явления легко поддавались коррекции. Медиана длительности лечения вандетанибом составила 21 мес, что также не противоречит данным литературы и свидетельствует о возможности длительного лечения.

Заключение

Ретроспективный анализ результатов применения вандетаниба в клинической практике вне рамок клинических исследований свидетельствует об эффективности и приемлемой токсичности препарата. Более того, наблюдавшиеся нами нежелательные явления совпадали с теми, о которых сообщали другие исследователи, поэтому эти нежелательные явления были ожидаемыми, что крайне важно для практикующего врача при принятии решения о назначении препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. Доступно по: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2019. 250 p. Available at: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. (In Russ.)].
2. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017.
3. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335.
4. Sippel R.S., Kunnimalaiyaan M., Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008;13(5):539–47. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0239.
5. Румянцев П.О., Ильин А.А., Саенко В.А. и др. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-медиа, 2009. 448 с. [Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Saenko V.A. Thyroid cancer: modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: Geotar-media, 2009. 448 p. (In Russ.)].
6. Saad M.F., Ordonez N.G., Rashid R.K. et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(6):319–42.
7. Vitale G., Tagliaferri P., Caraglia M. et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):983–8. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6435.
8. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 [see comments]. *Cancer* 1998;83(12):2638–48.
9. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107(9):2134–42. DOI: 10.1002/cncr.22244.
10. Wells S.A. Jr, Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
11. Fox E., Widemann B.C., Chuk M.K. et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(15):4239–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0071.
12. Massicotte M.H., Brassard M., Claude-Desroches M. et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):575–82. DOI: 10.1530/EJE-13-0825.
13. Chougnnet C.N., Borget I., Leboulleux S. et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid* 2015;25(4):386–91. DOI: 10.1089/thy.2014.0361.
14. AstraZeneca to compare the effects of two doses of vandetanib in patients with advanced medullary thyroid cancer. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01496313>.
15. Капрелса. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6dff8568-b758-469b-806a-a7309a0d98ef&t=. (In Russ.)].
16. Каприн А.Д., Иванов С.А., Севрюков Ф.Е. и др. Эффективность дистанционной лучевой терапии и таргетной терапии вандетанибом нерезектабельного и прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2018;8(3):72–6. [Kaprin A.D., Ivanov S.A., Sevryukov F.E. et al. Efficacy of external beam radiotherapy and targeted therapy with vandetanib in patients with inoperable and progressive medullary thyroid cancer.

Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(3):72–6.
DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-3-72-76. (In Russ.)].

17. Tappenden P., Carroll C., Hamilton J. et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer:

a systematic review and economic model. Health Technol Assess 2019;23(8):1–144.
DOI: 10.3310/hta23080.

Вклад авторов

И.С. Романов: сбор данных и анализ данных, научное редактирование статьи;
А.М. Мудунов: написание текста статьи, научное редактирование статьи;
С.О. Подвязников: научное редактирование статьи;
А.В. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Ю.В. Алымов: статистический анализ данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.S. Romanov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
A.M. Mudunov: article writing, scientific editing of the article;
S.O. Podvyaznikov: scientific editing of the article;
A.V. Ignatova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
Yu.V. Alymov: statistical analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>
А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>
Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Антибиотикопрофилактика при хирургическом лечении опухолей головы и шеи

А. О. Гузь, Д. М. Фаткуллин, А. В. Гарев, А. С. Захаров, М. И. Соколова, А. П. Алексеева

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»;
Россия, Челябинск 454087, ул. Блюхера, 42

Контакты: Дмитрий Маратович Фаткуллин gaba-9@yandex.ru

В настоящем обзоре проанализированы данные научной литературы по проблеме антибиотикопрофилактики (АБП) раневых инфекций при различных операциях по поводу опухолей головы и шеи. АБП при наличии чистой раны должна назначаться в исключительных случаях — при наличии факторов риска; в остальных ситуациях рекомендовано отказаться от нее. При условно-чистых хирургических ранах предпочтителен короткий курс АБП, но пациентам группы риска возможно назначение пролонгированного курса. Имеются данные об эффективности АБП при неконтаминированных шейных лимфаденэктомиях. При выборе препарата для АБП следует учитывать область проведения операции и риск контаминации раны. Для операций в области головы и шеи оптимальными препаратами принято считать цефалоспорины I–II поколений, ампициллин в сочетании с сульбактамом, метронидазол, клиндамицин. Цефалоспорины I–II поколения в сочетании с метронидазолом отдается предпочтение, но при инфицировании грамположительными бактериями необходимо применение клиндамицина в монорежиме. При реконструктивных вмешательствах с использованием свободного лоскута показан короткий курс АБП следующими комбинациями препаратов: цефазолин + метронидазол, цефуроксим + метронидазол, ампициллин + сульбактам, а при аллергии на бета-лактамы — клиндамицин. Несмотря на наличие стандартных режимов АБП, хирург должен индивидуально подбирать режим АБП для каждого пациента с учетом факторов риска и объема вмешательства.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, антибиотикопрофилактика, хирургическая раневая инфекция, чистые раны, условно-чистые раны, лимфаденэктомия, свободный лоскут, цефалоспорины, клиндамицин

Для цитирования: Гузь А.О., Фаткуллин Д.М., Гарев А.В. и др. Антибиотикопрофилактика при хирургическом лечении опухолей головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):54–60.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-54-60



Antibiotic prophylaxis for head and neck cancer surgery

A.O. Guz, D.M. Fatkullin, A.V. Garev, A.S. Zakharov, M.I. Sokolova, A.P. Alekseeva

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine;
42 Blukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia

This review analyzes the research data concerning the problem of antibiotic prophylaxis (ABP) of wound infections after various surgeries for head and neck tumors. In patients with clean wounds, ABP should be used in exceptional cases only (for example, if the patient has any risk factors), otherwise it should be avoided. A short ABP course is recommended for patients with clean-contaminated wounds; however high-risk patients may require a prolonged course. There is some evidence of ABP efficacy in patients with non-contaminated wounds after cervical lymphadenectomy. When choosing a drug for ABP, a doctor should consider the site of surgery and the risk of wound contamination. The optimal drugs after head and neck surgeries include first- and second-generation cephalosporins, ampicillin in combination with sulbactam, metronidazole, and clindamycin. First- and second-generation cephalosporins in combination with metronidazole are preferable, but if the wound is infected with gram-positive bacteria, it is necessary to use clindamycin monotherapy. Reconstructive surgeries with a free flap require a short course of ABP with one of the following combinations: cefazolin + metronidazole, cefuroxime + metronidazole, or ampicillin + sulbactam; if the patient is allergic to beta-lactams, clindamycin can be used. Despite the availability of standard ABP regimens, a surgeon must apply a tailored approach when choosing an ABP regimen for each patient, taking into account risk factors and the volume of surgery.

Key words: head and neck tumors, antibiotic prophylaxis, surgical wound infection, clean wounds, clean-contaminated wounds, lymphadenectomy, free flap, cephalosporins, clindamycin

For citation: Guz A.O., Fatkullin D.M., Garev A.V. et al. Antibiotic prophylaxis for head and neck cancer surgery. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(2):54–60. (In Russ.).

Введение

Опухоли головы и шеи (ОГШ) представляют собой биологически гетерогенную группу злокачественных новообразований, имеющих общую локализацию. Принято выделять следующие локализации: верхняя и нижняя губа, язык, полость рта, миндалины, ротоглотка, полость носа, носоглотка, гортаноглотка, среднее ухо, придаточные пазухи, гортань, щитовидная железа, слюнные железы. Ежегодно во всем мире регистрируется более 650 тыс. новых случаев ОГШ и более 330 тыс. вызванных ими летальных исходов [1, 2]. В США и Европе ОГШ составляют соответственно 3 и 4 % от общего числа случаев злокачественных новообразований [3, 4]. В Российской Федерации, по данным Министерства здравоохранения, в 2017 г. доля ОГШ в структуре опухолей всех локализаций равнялась 4 % [2].

Одним из основных методов лечения пациентов с ОГШ является хирургический. Диагноз ОГШ часто ставят пациентам старше 60 лет, имеющим серьезные сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, варикозная болезнь вен нижних конечностей и др.), пристрастие к курению, алкоголю; это обуславливает высокий риск развития осложнений в послеоперационном периоде. Распространенность послеоперационных инфекционных осложнений, по некоторым данным, варьирует от 3,5 до 87,0 % [5].

Инфекционные осложнения, по мнению ряда авторов, занимают большое место в структуре послеоперационных осложнений [6–8], причем в их развитии участвует широкий спектр микроорганизмов.

Антибиотикопрофилактику (АБП) в настоящее время можно считать основным методом предотвращения хирургической раневой инфекции (ХРИ). Под АБП в хирургии понимают предоперационное введение антибиотиков с целью снижения риска развития послеоперационной раневой инфекции [9].

Развитие ХРИ ведет к увеличению срока пребывания пациента в лечебном учреждении, в результате чего растут финансовые затраты, задерживается переход к следующему этапу комплексного лечения, ухудшается качество жизни пациента. S. Lahtinen и соавт. продемонстрировали статистически значимое ухудшение качества жизни пациентов с инфекционными осложнениями, развившимися после реконструктивных вмешательств по поводу ОГШ [8].

Режимы АБП необходимо рассматривать отдельно в зависимости от вида раны.

Широко признанная классификация ран, разработанная Национальной академией наук (National Academy of Sciences) и Национальным советом по научным исследованиям (National Research Council), основана на критерии степени ожидаемого микробного загрязнения во время операции [10]. Согласно данной классификации все хирургические раны делятся на чистые, условно чистые, контаминированные и грязные.

В хирургии ОГШ все операционные раны в соответствии с этой классификацией распределяются следующим образом [11]:

- 1) чистые – при операциях на коже, тиреоидэктомии, паротидэктомии, удалении подчелюстной слюнной железы, шейной лимфаденэктомии;
- 2) условно чистые – при операциях в полости рта, ротоглотке, гортаноглотке, гортани, а также реконструктивных операциях;
- 3) контаминированные – при операциях, которым предшествовало нарушение барьера слизистой оболочки верхних отделов аэродигестивного тракта (негнойное воспаление);
- 4) грязные – при наличии гнойного воспаления.

Опубликованы данные о риске развития ХРИ в зависимости от вида раны: при чистых он варьирует от 1,3 до 2,9 %, при условно чистых – от 2,4 до 7,7 %, при контаминированных – от 6,4 до 15,2 %, при грязных – от 7,1 до 40,0 % [12–15].

Известны факторы, которые увеличивают риск развития ХРИ [16]:

- предоперационная химиотерапия, лучевая терапия;
- трахеостомия до начала основного хирургического вмешательства;
- шейная лимфаденэктомия;
- обширные хирургические вмешательства с реконструкцией;
- продолжительность операции >4 ч;
- распространенность опухолевого процесса;
- рак гортани, гортаноглотки;
- сахарный диабет.

Вопросы о необходимости проведения АБП в различных клинических ситуациях, критериях выбора режима АБП, ее длительности до сих пор остаются спорными. Зачастую хирург принимает решение, основываясь на опыте медицинского учреждения. Сейчас, в эпоху распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, наиболее актуальным становится вопрос о необходимости проведения АБП при чистых и условно чистых ранах в ходе операций по поводу ОГШ. При контаминированных и грязных ранах, безусловно, показана АБП.

Чистые раны

Изучение вопроса о необходимости назначения АБП пациентам с ОГШ при чистых ранах началось в 90-х годах прошлого века. Так, в 1987 г. J.T. Johnson и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, в которое было включено 356 пациентов. Авторы продемонстрировали низкий риск послеоперационных инфекционных осложнений (0,56 %) без использования АБП при чистых ранах после операций по поводу ОГШ [17]. Впоследствии D.A. Murdoch и соавт. [18], R.S. Weber и соавт. [19], N. Avenia и соавт. [20] получили схожие результаты.

Раны при шейной лимфаденэктомии также относятся к чистым. Однако ввиду колоссального объема вмешательств, относящихся к различным типам лимфаденэктомий, долгое время вопрос о необходимости АБП при них оставался открытым. В течение десятилетий научные данные были противоречивыми, и единое мнение об АБП при неконтаминированных ранах после лимфаденэктомий отсутствовало. Так, R.L. Carrau и соавт. ретроспективно сравнили частоту инфекционных осложнений при использовании АБП и при ее отсутствии у пациентов с неконтаминированными ранами после лимфаденэктомии [21]. При отсутствии АБП частота развития ХРИ была на 7 % выше, чем при ее проведении, но различия не были статистически значимыми. L.-X. Ma и соавт. провели ретроспективное одноцентровое исследование, в которое вошло 244 пациента, перенесших в сумме 273 неконтаминированные шейные лимфаденэктомии. У 9 пациентов в послеоперационном периоде была зарегистрирована ХРИ, хотя у всех этих пациентов проводилась АБП. Авторы также сделали вывод об отсутствии связи между частотой послеоперационных осложнений и полом, возрастом, курением, употреблением алкоголя, предыдущим лечением [22]. H. Coskun и соавт. получили данные о том, что после шейных лимфаденэктомий статистически значимо выше риск развития ХРИ, чем при остальных чистых ранах, и этим обосновали необходимость использования АБП [23]. H. Seven и соавт. в своем проспективном исследовании также отметили статистически

значимое снижение частоты ХРИ при использовании АБП при неконтаминированных ранах после шейных лимфаденэктомий [24].

Таким образом, при чистых ранах АБП должна назначаться в исключительных случаях – при наличии факторов риска; в остальных клинических ситуациях необходимо отказаться от проведения АБП перед операцией.

Условно чистые раны

Условно чистые раны составляют основную массу операционных ран при ОГШ. Эффективность использования АБП при условно чистых ранах была оценена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (табл. 1).

Ведутся споры и о наилучшем препарате для АБП. С точки зрения микробиологии выбор препарата должен быть основан на данных о микроорганизмах, которые населяют ту или иную область. Для операций в области головы и шеи оптимальными препаратами принято считать цефалоспорины I–II поколений (цефазолин, цуфуроксим), ампициллин в сочетании с сульбактамом, метронидазол, клиндамицин [11].

В 2016 г. A. Langerman и соавт. представили результаты многоцентрового ретроспективного исследования, в котором оценивалась эффективность различных режимов АБП. Наилучший результат был получен при использовании комбинации ампициллина и сульбактама, а применение клиндамицина дало худший результат [29].

Таблица 1. Данные научной литературы об эффективности антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений при хирургическом лечении опухолей головы и шеи

Table 1. Research data on the efficacy of antibiotic prophylaxis of infectious complications after surgical treatment for head and neck tumors

Авторы, год публикации Authors, year	Дизайн исследования Study design	Частота инфекционных осложнений, % Incidence of infectious complication, %	
		в группе плацебо in the placebo arm	в группе антибиотикопрофилактики in the antibiotic prophylaxis arm
A.S. Ketcham и соавт. (1962) [25] A.S. Ketcham et al. (1962) [25]	РКИ RCT	54,4 (n = 11)	22,2 (n = 9)
P. Dor, J. Klustersky (1973) [26]	Двойное слепое РКИ Double-blind RCT	36,0 (n = 50)	17,3 (n = 52)
G.D. Becker, G.J. Parell (1979) [5]	Двойное слепое РКИ Double-blind RCT	87,0 (n = 23)	38,0 (n = 32)
R. Saginur и соавт. (1988) [27] R. Saginur et al. (1988) [27]	Слепое РКИ Single-blind RCT	55,0 (n = 9)	33,0 (n = 11)
A. Sepehr и соавт. (2009) [28] A. Sepehr et al. (2009) [28]	Ретроспективное исследование Retrospective study	–	7,0 (n = 202)* 13,0 (n = 205)**

*При проведении короткого курса. **При проведении пролонгированного курса.

Примечание. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование. В скобках указано общее число пациентов в группе. Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$).

*When conducting a short course. **When conducting a prolonged course.

Note. RCT – randomized controlled trial. The total number of patients in the group is shown in parentheses. The differences are statistically significant ($p \leq 0.05$).

В обзорной статье R. Simo и G. French пришли к заключению, что оптимальные препараты для АБП — цефалоспорины I–II поколений в сочетании с метронидазолом либо комбинация ампициллина и сульбактама. Как альтернативный препарат, в том числе при аллергии на цефалоспорины, они предлагают применять клиндамицин [30]. В 2017 г. был опубликован метаанализ Р.М. Vila и соавт., в котором сделан вывод о том, что идеального режима АБП не существует, но комбинации ампициллина и сульбактама, а также цефалоспоринов I–II поколений и метронидазола рассматриваются как предпочтительные режимы. Клиндамицин же опять оказался не лучшим препаратом для АБП [31].

Неоднозначность выбора препарата для АБП объясняется тем, что кожу и слизистые оболочки органов головы и шеи населяет широкий спектр микроорганизмов вследствие нарушения барьера между дыхательной системой и верхним отделом желудочно-кишечного тракта. Ампициллин в сочетании с сульбактамом может быть препаратом выбора, но в связи с распространением штаммов бактерий, резистентных к данной комбинации, эффективность ее может быть снижена, поэтому предпочтение при выборе режима АБП в настоящее время должно отдаваться цефалоспорином I–II поколений в сочетании с метронидазолом. Нельзя забывать и о вероятности расщепления цефалоспоринов бета-лактамазами, в таком случае необходимо применение клиндамицина в монорежиме.

В России не разработан единый протокол АБП при операциях по поводу ОГШ. В табл. 2 собраны имеющиеся рекомендации, которыми необходимо руководствоваться на территории нашей страны.

В 2003 г. в рамках Проекта по улучшению хирургической помощи США (Surgical Care Improvement Project) были проанализированы результаты работы нескольких медицинских центров с целью изучения распространенности ХРИ. Согласно одному из пунктов рекомендаций, разработанных в рамках данного проекта, необходимо отказаться от проведения АБП через 24 ч после операции. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) в 2014 г. констатировали отсутствие необходимости в продолжении АБП после окончания операции [34]. С 1980 по 2000 г. опубликована целая серия работ, в которых продемонстрирована нецелесообразность пролонгированного курса АБП [28, 35–39]. Несмотря на достаточное количество доказательств в пользу короткого курса АБП, изучение этой проблемы в настоящее время остается актуальным, что связано, вероятно, с недоверием практикующих хирургов к введению суточного режима АБП и с отсутствием четких рекомендаций. В 2012 г. J. M. Villanueva и соавт. в когортном исследовании проанализировали данные 527 пациентов, перенесших операции в полости рта. Сравнивали частоту развития ХРИ после короткого и пролонгиро-

ванного курсов АБП. Статистически значимые различия обнаружены не были: после короткого курса АБП частота ХРИ составила 5,7 %, после пролонгированного курса — 5,9 % (коэффициент вероятности 0,96; 95 % доверительный интервал 0,44–2,10 %, $p = 0,9214$) [40]. В 2017 г. Р.М. Vila и соавт. выполнили метаанализ результатов 4 рандомизированных исследований (общее число пациентов составило 340). Авторы не выявили различий в частоте развития ХРИ при АБП, длившейся 24 ч, и при АБП, длившейся 5 дней, объединительный относительный риск ХРИ составил 0,98 (95 % доверительный интервал 0,58–1,61; $p = 0,718$) [31].

Таблица 2. Рекомендации российских профессиональных сообществ по антибиотикопрофилактике инфекционных осложнений при хирургическом лечении опухолей головы и шеи

Table 2. Recommendations of Russian professional organizations on antibiotic prophylaxis of infectious complications after surgical treatment for head and neck tumors

Рекомендации Recommendations	Критерии выбора Selection criteria	Антибиотики Antibiotics
СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) [32] SATC (Strategy of Antimicrobial Therapy Control) [32]	При вмешательствах на придаточных пазухах носа, носоглотке, ротоглотке Surgeries targeting the paranasal sinuses, nasopharynx, oropharynx	Амоксилав или клиндамицин Amoxiclav or clindamycin
	При высоком риске контаминации раны анаэробными бактериями In case of a high risk of surgical wound contamination with anaerobic bacteria	Цефуросим/цефазолин + метронидазол или амоксилав/амписид Cefuroxime/cefazolin + metronidazole or amoxiclav/ampisid
Профилактика инфекций области хирургического вмешательства [33] Prevention of Infections in the Area of Surgical Intervention [33]	При чистых ранах при экстренных и плановых операциях In “clean” emergency and non-emergency surgeries	Цефазолин, цефуросим Cefazoline, cefuroxime

Таким образом, в настоящий момент доказана эффективность короткого курса АБП, и он является предпочтительным при условно чистых ранах при операциях в области головы и шеи. Но следует отметить необходимость индивидуального подхода, который подразумевает возможность назначения пролонгированного курса АБП пациентам группы высокого риска развития ХРИ.

Антибиотикопрофилактика при реконструкции свободным лоскутом

Необходимость рассмотрения АБП при реконструктивных вмешательствах отдельно от всех других операций объясняется частотой их проведения у пациентов с ОГШ. Часто у них имеется местно-распространенный процесс (III, IV стадии), что обуславливает высокую инвазивность операции и образование после нее так называемого мягкотканного мертвого пространства (soft tissue dead space) в области реципиентной раны. Известна и тенденция к обширной интраоперационной кровопотере, увеличению длительности вмешательства. Все эти факторы повышают риск инфекции в области реципиентной раны, и в связи с этим совершенно понятно желание хирургов назначить пролонгированный курс АБП. В 2017 г. Y.M. Haidar и соавт. опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа. В данной работе было проанализировано 4 исследования, из которых 2 имели модели случайных эффектов и 2 имели модели постоянных эффектов. Общий риск развития инфекции в области реципиентной раны составил 6,6–22,1 %. Риск ХРИ был статистически значимо более высоким при использовании короткого режима АБП (≤ 24 ч), чем при проведении пролонгированного (> 24 ч) (относительный риск 1,56; 95 % доверительный интервал 1,13–2,14). Однако авторы работы считают, что данная закономерность объясняется исходно более высоким общим риском развития ХРИ во всех исследованиях, и рекомендуют проведение короткого курса АБП с поправкой на возможность продолжения АБП в отдельных клинических случаях [41].

Американское общество фармацевтов системы здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists) предлагает применять следующие комбинации препаратов: цефазолин + метронидазол, цефуроксим + метронидазол, ампициллин + сульбактам, а при аллергии на бета-лактамы – клиндамицин. Y.M. Haidar и соавт. при анализе научной литературы пришли к выводу, что наиболее подходящим режимом АБП при реконструкции свободным лоскутом дефектов в области головы и шеи является назначение ампициллина в сочетании с сульбактамом. Использование клиндамицина показано только в случае аллергии на бета-лактамы антибиотики.

Таким образом, остается нерешенным вопрос о длительности режима АБП – необходимо проведение хорошо спланированных крупных исследований.

Заключение

Антибиотикопрофилактика – важная составляющая хирургического вмешательства. В хирургии ОГШ в результате большей части вмешательств неизбежно нарушается барьер между дыхательной и пищеварительной системой, и большинство ран относится к контаминированным. Микрофлора становится смешанной и характеризуется агрессивностью, а при наличии сопутствующих факторов может вызвать ХРИ. Специалист по ОГШ должен знать спектр микроорганизмов, которые могут стать причиной инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Несмотря на наличие стандартных режимов АБП, хирург должен применить индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом факторов риска и объемов хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. В.В. Старинского, А.Д. Каприна, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
4. Gatta G., Botta L., Sánchez M.J. et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: the EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015;51(15):2130–43. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.043.
5. Becker G.D., Parell G.J. Cefazolin prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88(2 Pt 1):183–6. DOI: 10.1177/000348947908800206.
6. Herranz J., Sarandeses A., Fernández M.F. et al. Complications after total laryngectomy in nonradiated laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(6):892–8. DOI: 10.1016/S0194-59980070020-9.
7. Crippen M.M., Patel N., Filimonov A. et al. Association of smoking tobacco with complications in head and neck microvascular reconstructive surgery. *JAMA Facial Plast Surg* 2019;21(1):20–6. DOI: 10.1001/jamafacial.2018.1176.
8. Lahtinen S., Koivunen P., Ala-Kokko T. et al. Quality of life after free flap surgery for cancer of the head and neck in patients with or without postoperative complications. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(10):2575–84. DOI: 10.1007/s00405-018-5103-4.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Доступно по: <http://www.antibiotic.ru/ab/147-149.shtml>. [A practical guide to anti-infectious chemotherapy. Ed. by L.S. Strachunsky, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov. Available at: <http://www.antibiotic.ru/ab/147-149.shtml>. (In Russ.)].
10. Ortega G., Rhee D.S., Papandria D.J. et al. An evaluation of surgical site infections by wound classification system using the ACS-NSQIP. *J Surg Res*

- 2012;174(1):33–8.
DOI: 10.1016/j.jss.2011.05.056.
11. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14(1):73–156. DOI: 10.1089/sur.2013.9999.
 12. Cruse P.J., Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60(1):27–40. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)42031-1.
 13. Haley R.W., Culver D.H., Morgan W.M. et al. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985;121(2):206–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113991.
 14. Olson M., O'Connor M., Schwartz M.L. Surgical wound infections. A 5-year prospective study of 20,193 wounds at the Minneapolis VA Medical Center. *Ann Surg* 1984;199(3):253–9. DOI: 10.1097/00000658-198403000-00001.
 15. Culver D.H., Horan T.C., Gaynes R.P. et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(3B):152S–7S. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90361-z.
 16. Busch C.-J., Knecht R., Münscher A. et al. Postoperative antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncologic surgery: a retrospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(9):2805–11. DOI: 10.1007/s00405-015-3856-6.
 17. Johnson J.T., Yu V.L., Myers E.N., Wagner R.L. An assessment of the need for gram-negative bacterial coverage in antibiotic prophylaxis for oncological head and neck surgery. *J Infect Dis* 1987;155(2):331–3. DOI: 10.1093/infdis/155.2.331.
 18. Murdoch D.A., Telfer M.R., Irvine G.H. Audit of antibiotic policy and wound infection in neck surgery. *J R Coll Surg Edinb* 1993;38(3):167–9.
 19. Weber R.S., Callender D.L. Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncologic surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992;155:16–20. DOI: 10.1177/00034894921010S104.
 20. Avenia N., Sanguinetti A., Cirocchi R. et al. Antibiotic prophylaxis in thyroid surgery: a preliminary multicentric Italian experience. *Ann Surg Innov Res* 2009;3:10. DOI: 10.1186/1750-1164-3-10.
 21. Carrau R.L., Byzakis J., Wagner R.L., Johnson J.T. Role of prophylactic antibiotics in uncontaminated neck dissections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(2):194–5. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870140082011.
 22. Man L.-X., Beswick D.M., Johnson J.T. Antibiotic prophylaxis in uncontaminated neck dissection. *Laryngoscope* 2011;121(7):1473–7. DOI: 10.1002/lary.21815.
 23. Coskun H., Erisen L., Basut O. Factors affecting wound infection rates in head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(3):328–33. DOI: 10.1067/mhn.2000.105253.
 24. Seven H., Sayin I., Turgut S. Antibiotic prophylaxis in clean neck dissections. *J Laryngol Otol* 2004;118(3):213–6. DOI: 10.1258/002221504322927991.
 25. Ketcham A.S., Bloch J.H., Crawford D.T. et al. The role of prophylactic antibiotic therapy in control of staphylococcal infections following cancer surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1962;114:345–52.
 26. Dor P., Klastersky J. Prophylactic antibiotics in oral, pharyngeal and laryngeal surgery for cancer: (a double-blind study). *Laryngoscope* 1973;83(12):1992–8. DOI: 10.1288/00005537-197312000-00009.
 27. Saginur R., Odell P.F., Poliquin J.F. Antibiotic Prophylaxis in head and neck cancer surgery. *J Otolaryngol* 1988;17(2):78–80.
 28. Sepehr A., Gutierrez Santos B.-J., Chou C. et al. Antibiotics in head and neck surgery in the setting of malnutrition, tracheotomy, and diabetes. *Laryngoscope* 2009;119(3):549–53. DOI: 10.1002/lary.20078.
 29. Langerman A., Thisted R., Hohmann S., Howell M. Antibiotic and duration of perioperative prophylaxis predicts surgical site infection in head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(6):1054–63. DOI: 10.1177/0194599816634303.
 30. Simo R., French G. The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14(2):55–61. DOI: 10.1097/01.moo.0000193183.30687.d5.
 31. Vila P.M., Zenga J., Jackson R.S. Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck surgery: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157(4):580–8. DOI: 10.1177/0194599817712215.
 32. Програма СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М., 2018. Доступно по: <http://nasci.ru/?id=2880>. [SATC (Strategy of Antimicrobial Therapy Control). Moscow, 2018. Available at: <http://nasci.ru/?id=2880>. (In Russ.)].
 33. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2018. Доступно по: <http://nasci.ru/?id=2260>. [Prevention of Infections in the Area of Surgical Intervention. Nizhny Novgorod: Remedium Povolzh'e, 2018. Available at: <http://nasci.ru/?id=2260>. (In Russ.)].
 34. Berrios-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W. et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg* 2017;152(8):784–91. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
 35. Fee W.E. Jr, Glenn M., Handen C., Hopp M.L. One day vs. two days of prophylactic antibiotics in patients undergoing major head and neck surgery. *Laryngoscope* 1984;94(5 Pt 1):612–4.
 36. Johnson J.T., Schuller D.E., Silver F. et al. Antibiotic prophylaxis in high-risk head and neck surgery: one-day vs. five-day therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95(5):554–7. DOI: 10.1177/019459988609500506.
 37. Bhatena H.M., Kavarana N.M. Prophylactic antibiotics administration head and neck cancer surgery with major flap reconstruction: 1-day cefoperazone versus 5-day cefotaxime. *Acta Chir Plast* 1998;40(2):36–40.
 38. Liu S.A., Tung K.-C., Shiao J.-Y., Chiu Y.-T. Preliminary report of associated factors in wound infection after major head and neck neoplasm operations – does the duration of prophylactic antibiotic matter? *J Laryngol Otol* 2008;122(4):403–8. DOI: 10.1017/S0022215107007529.
 39. Righi M., Manfredi R., Farneti G. et al. Clindamycin/cefonicid in head and neck oncologic surgery: one-day prophylaxis is as effective as a three-day schedule. *J Chemother* 1995;7(3):216–20. DOI: 10.1179/joc.1995.7.3.216.
 40. Villanueva J.M., Araya I.C., Yanine N.M. Short-term antibiotic prophylaxis versus long-term antibiotic prophylaxis in major clean-contaminated maxillofacial surgery. *Rev Chilena Infectol* 2012;29(1):14–8. DOI: 10.4067/s0716-10182012000100002.
 41. Haidar Y.M., Tripathi P.B., Tjoa T. et al. Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck cases with microvascular free flap reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2018;40(2):417–27. DOI: 10.1002/hed.24988.

Вклад авторов

А.О. Гузь: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи;

Д.М. Фаткуллин: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

А.В. Гарев, А.С. Захаров, М.И. Соколова, А.П. Алексеева: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.O. Guz: reviewing of publications of the article's theme, article writing, scientific editing of the article;

D.M. Fatkullin: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.V. Garev, A.S. Zaharov, M.I. Sokolova, A.P. Alekseeva: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

Д.М. Фаткуллин / D.M. Fatkullin: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4107>

А.В. Гарев / A.V. Garev: <https://orcid.org/0000-0002-1831-3748>

А.С. Захаров / A.S. Zaharov: <https://orcid.org/0000-0002-7435-3306>

А.П. Алексеева / A.P. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-6621-0284>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 22.02.2020. **Принята к публикации:** 09.05.2020.

Article submitted: 22.02.2020. **Accepted for publication:** 09.05.2020.

Реконструктивные операции с использованием свободного лучевого лоскута при раке полости рта (обзор литературы)

Х. Чень^{1,2}, А.М. Мудунов^{1,2}, Р.И. Азизян², И.Н. Пустынский^{2,3}, Д.К. Стельмах²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru

В настоящем обзоре рассмотрены вопросы применения лучевого свободного лоскута предплечья для замещения дефектов после хирургического удаления плоскоклеточного рака полости рта. Преимущества метода заключаются в оптимальном соответствии лоскута тканям полости рта, хорошей адаптации к краям дефектов, возможности замещать дефекты практически любых размеров и локализации. Полное приживление лучевого лоскута, по разным данным, наблюдается в 92,0–98,4 % случаев. Функциональные и эстетические результаты оценены как хорошие при замещении обширных дефектов языка и дна полости рта, щeki, тотальных дефектов губ, твердого и мягкого неба. Основные недостатки метода состоят в неэстетичном виде донорской зоны и возможном развитии нарушений функций предплечья, однако большинство пациентов достаточно спокойно переносят эти неудобства. Летальность составляет 0,09 %, общая частота осложнений — 15–24 %. Основной причиной неудач при использовании данного лоскута является тромбоз вен. Пожилой возраст пациента в настоящее время не считается противопоказанием к использованию метода. Актуальным представляется дальнейшее изучение особенностей свободного лучевого лоскута в сравнении с другими видами трансплантатов и определение четких показаний к его использованию (той или иной распространенности и локализации дефекта, характеристик опухоли и ранее проведенного лечения).

Ключевые слова: свободный лучевой лоскут, плоскоклеточный рак полости рта, реконструктивные операции, преимущества, недостатки, противопоказания, осложнения

Для цитирования: Чень Х., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Реконструктивные операции с использованием свободного лучевого лоскута при раке полости рта (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2020;10(2):61–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-61-68



Oral cancer reconstructive surgery using the free radial forearm flap (review)

H. Chen^{1,2}, A.M. Mudunov^{1,2}, R.I. Azizian², I.N. Pustynskiy^{2,3}, D.K. Stelmah²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

This review covers the issues related to the application of radial free forearm flaps for the reconstruction of defects after surgeries for oral squamous cell carcinoma. The advantages of this method include optimal match of the flap to the tissues of the oral cavity, good adaptation to defect edges, and possibility to replace defects of almost any size and locations. Flap survival rate reaches 92.0–98.4 %. The method demonstrated good functional and aesthetic results when used for the repair of extensive defects of the tongue, oral floor, cheeks, as well as total defects of the lips, hard and soft palates. The main disadvantages of the method include aesthetic defects of the donor site and possible forearm dysfunction, but most patients are quite comfortable with these inconveniences. The death rate is 0.09 %; the incidence of complications is 15–24 %. The main cause of graft failure in this case is venous thrombosis. Advanced age is not currently considered as a contraindication for this method. Further studies evaluating free radial flaps are highly relevant, particularly those comparing this method with other ones and determining strict indications for it (such as size and location of the defect, tumor characteristics, and previous treatment).

Key words: free radial flap, oral squamous cell carcinoma, reconstructive surgery, advantages, disadvantages, contraindications, complications

For citation: Chen H., Mudunov A.M., Azizian R.I. et al. Oral cancer reconstructive surgery using the free radial forearm flap (review). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(2):61–8. (In Russ.).

Введение

Рак слизистой оболочки полости рта — самый распространенный вид плоскоклеточного рака органов головы и шеи и в то же время одно из наиболее агрессивных злокачественных новообразований [1–3]. В настоящее время в России наблюдается рост заболеваемости злокачественными опухолями полости рта: число впервые выявленных случаев данной патологии увеличилось за последние 10 лет на 35 %. Стандартизованный показатель заболеваемости увеличился с 5,08 случая на 100 тыс. человек в 2009 г. до 6,63 в 2018 г. Средний возраст больных составил 61 год, мужчины заболевают в 2,2 раза чаще женщин [4]. Более 60 % пациентов имеют местно-распространенные, запущенные опухоли III и IV стадии, при которых прогноз остается неутешительным. Рак слизистой оболочки полости рта занимает одно из первых мест в перечне онкологических заболеваний, являющихся причиной смерти пациентов, в том числе лиц трудоспособного возраста. В России рак полости рта и глотки находится на 3-м месте (после рака легкого и рака желудка) среди злокачественных новообразований, являющихся причиной смерти мужчин в возрасте 40–59 лет [5].

Хирургическое удаление опухоли считается основным методом лечения больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта и выполняется в рамках комбинированного или комплексного лечения [1, 6, 7]. Для хирургического удаления злокачественных новообразований полости рта проводятся расширенные и расширенно-комбинированные операции. Возникающие при этом дефекты сопровождаются тяжелыми нарушениями жизненно важных функций, в том числе дыхания, приема пищи, речи, а также выраженными нарушениями внешнего вида пациента, что требует применения эффективных методов реконструкции для достижения оптимальных эстетических и функциональных результатов. Разработка реконструктивных пластических операций, улучшающих качество жизни пациентов после удаления злокачественных новообразований полости рта, является актуальной проблемой современной онкологии [1, 8, 9].

В настоящее время все более широкое применение для замещения обширных и сложных дефектов полости рта находят свободные реvascularизированные трансплантаты. Использование свободных трансплантатов представляет собой сегодня один из наиболее востребованных и надежных методов реконструкции дефектов, без которого практически невозможна современная реконструктивная хирургия головы и шеи [10–12].

Обобщив опыт 200 европейских отделений челюстно-лицевой хирургии при содействии Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery), К. Kansu и соавт. [13] сделали вывод о том, что в настоящее время микрососудистая хирургия является

распространенным и безопасным методом пластики при удалении опухолей головы и шеи. Оценивая развитие микрохирургической реконструкции тканей головы и шеи по опыту Хельсинкской Университетской больницы, в которой с 1995 по 2012 г. выполнено 594 операции у 541 пациента, А. Husso и соавт. отметили увеличение среднего возраста больных с 53 до 56 лет, неизменное преобладание (60 %) мужчин, увеличение количества вариантов используемых лоскутов и их стабильную приживаемость (97 %). Анализ клинического материала показал, что выбор реконструктивных методов стал более индивидуализированным, частота хирургических осложнений снизилась, даже несмотря на некоторое увеличение среднего возраста пациентов [11].

Преклонный возраст пациента в настоящее время не рассматривается как препятствие для применения данного метода пластики. Так, N. Otsuki и соавт. проанализировали результаты использования свободных реvascularизированных трансплантатов у 13 пациентов в возрасте от 80 до 91 года. Средний возраст пациентов составил $82,6 \pm 3,4$ года. Сроки последующего наблюдения варьировали от 4 до 41 мес (медиана 23,3 мес). Все пациенты были живы в течение 1 года и более после операции. Некроз трансплантата развился в 2 случаях. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что использование свободных трансплантатов у пожилых людей в настоящее время можно считать эффективным и достаточно безопасным методом [14].

Наибольшее распространение в реконструктивной хирургии дефектов головы и шеи получили 3 вида свободных трансплантатов: лучевой лоскут, антеролатеральный (боковой) лоскут бедра и малоберцовый лоскут [15].

Свободный лучевой лоскут представляет собой достаточно тонкий и эластичный, практически безволосый кожно-фасциальный лоскут, хорошо адаптируемый в реципиентной зоне при замещении дефектов сложной формы, что делает данный пластический материал широко востребованным при реконструкции больших по площади дефектов полости рта и некоторых других зон в области головы и шеи.

Метод реконструкции тканей с помощью свободного лучевого лоскута был разработан G.F. Yang в 1981 г. и впервые применен в клинической практике R. Song, который использовал его при замещении дефекта тканей шеи [16].

В настоящее время свободный лучевой лоскут широко применяется в самых разных областях реконструктивной пластической хирургии. А.М. Pabst и соавт. [17] подсчитали, что с 1982 по 2017 г. опубликовано 1056 работ, посвященных использованию свободного лучевого лоскута. Разработанные хирургические методики и технические приемы позволяют производить забор свободного лучевого лоскута быстро и надежно. Применение данного лоскута признано безопасным, надежным

лоскута свидетельствовали более низкая трудоемкость и стоимость вмешательства, меньшая продолжительность операции [47]. Однако следует отметить, что забор надключичного лоскута производится в зоне регионарного метастазирования, которая должна быть подвержена всем необходимым лечебным воздействиям, в частности оперативному иссечению клетчатки шеи и облучению, в связи с чем не у всех пациентов возможно использование данного вида пластики.

В исследовании, проведенном М.А. Кропотковым и соавт., представлены результаты реконструкции дефектов полости рта и ротоглотки с использованием подподбородочного и свободного реваскуляризованного лучевого лоскутов. Оба метода, по мнению авторов, с успехом могут быть использованы для замещения дефектов слизистой оболочки и мягких тканей полости рта у пациентов с первичным и рецидивным раком, при этом подподбородочный лоскут характеризуется лучшими значениями интра- и послеоперационных временных показателей и сопоставимыми показателями локорегионарного контроля [19].

W. Li и соавт. провели анкетирование пациентов, у которых выполнена реконструкция обширных сложных дефектов полости рта с помощью свободного лучевого лоскута и лоскута из большой грудной мышцы. Функциональные результаты были лучшими после пластики свободным лучевым лоскутом [48].

По результатам исследования L. Zhu и соавт., восстановление чувствительности происходит активнее при использовании лоскутов с сохраненным осевым кровоснабжением, чем при использовании свободного лучевого лоскута, однако показания к применению того или иного вида пластики значительно отличаются, что, по мнению авторов, требует дальнейших исследований. При ограниченных дефектах языка, в частности возникающих после гемиглоссэктомии, авторы рекомендуют в первую очередь рассматривать возможность использования лоскутов с осевым сосудистым рисунком, как более простого и менее трудозатратного пластического материала [49]. При замещении более сложных и обширных дефектов использование свободных реваскуляризованных аутотрансплантатов бывает незаменимым методом, который приносит хорошие эстетические и функциональные результаты [27, 28, 33, 50].

Заключение

Свободный лучевой лоскут, благодаря целому ряду преимуществ и характерных особенностей, является одним из наиболее востребованных свободных трансплантатов, используемых для реконструкции дефектов после удаления злокачественных новообразований полости рта. Среди преимуществ метода – оптимальное соответствие лоскута тканям полости рта, хорошая адаптация к краям дефектов, возможность замещать дефекты полости рта практически любых размеров и локализации. Продемонстрирована высокая надежность метода: полное приживление лучевого лоскута наблюдалось в 92,0–98,4 % наблюдений. Основной причиной неудач был венозный тромбоз. Метод характеризуется низкой послеоперационной летальностью (0,09 % по некоторым данным). Общая частота осложнений составила 15–24 %. Пожилой возраст пациента в настоящее время не считается противопоказанием к использованию метода. Получены хорошие функциональные и эстетические результаты при замещении обширных дефектов языка и дна полости рта, щеки, тотальных дефектов губ, твердого и мягкого неба. При этом после операции наблюдалось постепенное улучшение функциональной активности органов полости рта.

Основные недостатки метода связывают с видом донорской раны и нарушениями функций предплечья, однако они могут быть в значительной степени нивелированы путем применения специальных методик. И даже при возникновении неудобств, по мнению большинства авторов, пациенты вполне спокойно их переносят, что не позволяет считать их ограничениями использования лучевого лоскута, принимая во внимание всю сложность онкологической ситуации, в которой оказываются больные из-за большой распространенности опухолевого процесса. Ввиду отсутствия стандартизованных показаний к тому или иному виду пластики в настоящее время выбор лоскута остается за хирургом и зависит от его предпочтений и опыта. Актуальным остается изучение особенностей свободного лучевого лоскута в сравнении с другими видами пластики и определение четких показаний к его использованию в зависимости от распространенности дефекта, его локализации в том или ином отделе полости рта, характеристик опухоли и ранее проведенного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с. [Paches A.I. Head and neck tumors. Clinical manual. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. 478 p. (In Russ.).]
2. Bosetti C., Carioli G., Santucci C. et al. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2020 Jan 17. DOI: 10.1002/ijc.32871.
3. Gharat S.A., Momin M., Bhavsar C. Oral squamous cell carcinoma: current treatment strategies and nanotechnology-based approaches for prevention and therapy. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2016;33(4):363–400. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2016016272.

4. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. Доступно по: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2019. 250 p. Available at: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. (In Russ.)].
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 236 с. Доступно по: <http://www.nop2030.ru/files/2019/07/Sostoyanie-onkologicheskoy-sluzhby-v-RF-2018-god.pdf>. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2019. 236 p. Available at: <http://www.nop2030.ru/files/2019/07/Sostoyanie-onkologicheskoy-sluzhby-v-RF-2018-god.pdf>. (In Russ.)].
6. Задеренко И.А., Агапов В.С., Быков А.А., Задеренко Е.А. Анализ различных вариантов комбинированного лечения распространенного рака орофарингеальной области. Сибирский онкологический журнал 2002;(2):52–3. [Zaderenko I.A., Agapov V.S., Bykov A.A., Zaderenko E.A. Analysis of various options for combined treatment of advanced oropharyngeal cancer. *Sibirsky onkologicheskyy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2002;(2):52–3. (In Russ.)].
7. Adelstein D., Gillison M.L., Pfister D.G. et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers: version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(6):761–70. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0101.
8. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. Под ред. Е.Г. Матякина. М., 2009. 224 с. [Reconstructive operations for head and neck tumors. Ed. by E.G. Matyakin. Moscow, 2009. 224 p. (In Russ.)].
9. Решетов И.В. Реконструктивная и пластическая хирургия опухолей головы и шеи. Практическая онкология 2003;4(1):9–14. [Reshetov I.V. Reconstructive and plastic surgery of head and neck tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2003;4(1):9–14. (In Russ.)].
10. Grammatica A., Piazza C., Pellini R. et al. Free flaps for advanced oral cancer in the “older old” and “oldest old”: a retrospective multi-institutional study. *Front Oncol* 2019;9:604. DOI: 10.3389/fonc.2019.00604.
11. Husso A., Mäkitie A.A., Vuola J. et al. Evolution of head and neck microvascular reconstructive strategy at an academic centre: an 18-year review. *J Reconstr Microsurg* 2016;32(4):294–300. DOI: 10.1055/s-0035-1571248.
12. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. М., 2001. 200 с. [Reshetov I.V., Chissov V.I. Plastic and reconstructive microsurgery in oncology. Moscow, 2001. 200 p. (In Russ.)].
13. Kansy K., Mueller A.A., Mücke T. Microsurgical reconstruction of the head and neck – current concepts of maxillofacial surgery in Europe. *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42(8):1610–3. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.04.030.
14. Otsuki N., Furukawa T., Avingçal M.O. et al. Results of free flap reconstruction for patients aged 80 years or older with head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* 2020;47(1):123–7. DOI: 10.1016/j.anl.2019.04.005.
15. Yadav P. Head and neck reconstruction. *Indian J Plast Surg* 2013;46(2):275–82. DOI: 10.4103/0970-0358.118604.
16. Song R., Gao Y., Song Y. et al. The forearm flap. *Clin Plast Surg* 1982;9(1):21–6.
17. Pabst A.M., Werkmeister R., Steegmann J. et al. Is there an ideal way to close the donor site of radial forearm free flaps? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018;56(6):444–52. DOI: 10.1016/j.bjoms.2018.04.016.
18. Вербо Е.В., Неробеев А.И., Захаров В.В., Сомова М.М. Сфера применения лучевого лоскута в реконструкции тканей лица. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2006;(3):12–24. [Verbo E.V., Nerobeev A.I., Zakharov V.V., Somova M.M. The sphere of radial flap application in reconstruction of facial tissues. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2006;(3):12–24. (In Russ.)].
19. Кропотов М.А., Соболевский В.А., Лысов А.А. и др. Использование подподбородочного и лучевого лоскутов для реконструкции при раке слизистой оболочки полости рта. *Злокачественные опухоли* 2018;8(3):39–48. [Kropotov M.A., Sobolevsky V.A., Lysov A.A. et al. The use of submental local flap and radial free flap for the reconstruction of defects in patients with oral cancer. *Zlokachetvennyye opukholy = Malignant Tumors* 2018;8(3):39–48. (In Russ.)].
20. Khatib B., Patel A., Dierks E.J., Cheng A. The radial forearm flap: a technique modification for oral cavity composite defects involving a marginal mandibulectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(1):195–203. DOI: 10.1016/j.joms.2018.07.014.
21. Sasaki K., Sasaki M., Oshima J. et al. Free-flap reconstruction for full-thickness oral defects involving the oral commissure combined with oral modiolus reconstruction using a fascial sling. *Microsurgery* 2019 Dec 23. DOI: 10.1002/micr.30546.
22. Zhang C., Sun J., Zhu H. et al. Microsurgical free flap reconstructions of the head and neck region: Shanghai experience of 34 years and 4640 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(6):675–84. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.02.017.
23. Llorente J.L., López F., Suárez V. et al. Free flap reconstruction in the head and neck. Indications, technical aspects and outcomes. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2014;65(1):33–42. DOI: 10.1016/j.otorri.2013.08.001.
24. Tornero J., Cruz-Toro P., Farré A. et al. [Free radial forearm flap in head and neck: our experience (In Spanish)]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2014;65(1):27–32. DOI: 10.1016/j.otorri.2013.09.003.
25. Wang C., Fu G., Liu F. Perioperative risk factors that predict complications of radial forearm free flaps in oral and maxillofacial reconstruction. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018;56(6):514–9. DOI: 10.1016/j.bjoms.2018.04.015.
26. Nguyen K.A., Bui T.X., Van Nguyen H., Wein R.O. Progressive functional improvement in hemiglossectomy defects reconstructed with radial forearm free flap at 6-months. *Am J Otolaryngol* 2018;39(3):317–20. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.03.021.
27. Akashi M., Hashikawa K., Sakakibara A. et al. Long-term follow-up study of radial forearm free flap reconstruction after hemiglossectomy. *J Craniofac Surg* 2015;26(1):44–7. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001176.
28. Li P., Zhang X., Luo R.H. et al. Long-term quality of life in survivors of head and neck cancer who have had defects reconstructed with radial forearm free flaps. *J Craniofac Surg* 2015;26(2):e75–8. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001280.
29. Ma Z.C., Sun L.B., Zhou H.Y. [Clinical application of folded free radial forearm flaps for reconstruction of full-thickness cheek defects after resection of buccal carcinoma (In Chinese)]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2018;32(13):1002–5. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.13.010.
30. Song Z.W., Ji L., Zhou H.Y. et al. [Application of double skin island free forearm flap in the repair of large perforating defect of palate (In Chinese)]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2019;33(12):1165–7. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.12.012.
31. Ashok B.C., Nagaraj P.K., Vasudevan S. et al. Extended adipofascial wrap around radial forearm flap for hard palate reconstruction. *Indian J Plast Surg* 2018;51(3):306–8. DOI: 10.4103/ijps.IJPS_81_18.
32. Rahman H., Ali S.F., Azad A.K. et al. Total lip reconstruction after excision of cancer with composite radial forearm

- palmaris longus tendon free flap. *Mymensingh Med J* 2020;29(1):149–55.
33. Su W., Zhao D. [Free radial forearm flap for reconstruction of head and neck soft tissue defects after tumor resection (In Chinese)]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015;40(10):1121–5. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.10.011.
 34. Minkara A., Simmons M.R., Goodale A., Patil Y.J. Subjective morbidity following radial free flap reconstruction in head and neck tumour patients. *J Laryngol Otol* 2019;133(3):230–5. DOI: 10.1017/S0022215119000197.
 35. Hanna T.C., McKenzie W.S., Holmes J.D. Full-thickness skin graft from the neck for coverage of the radial forearm free flap donor site. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):2054–9. DOI: 10.1016/j.joms.2014.05.015.
 36. Riecke B., Kohlmeier C., Assaf A.T. et al. Prospective biomechanical evaluation of donor site morbidity after radial forearm free flap. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54(2):181–6. DOI: 10.1016/j.bjoms.2015.11.021.
 37. Yun T.K., Yoon E.S., Ahn D.S. et al. Stabilizing morbidity and predicting the aesthetic results of radial forearm free flap donor sites. *Arch Plast Surg* 2015;42(6):769–75. DOI: 10.5999/aps.2015.42.6.769.
 38. Li X., Sun Q., Guo S. Functional assessments in patients undergoing radial forearm flap following hemiglossectomy. *J Craniofac Surg* 2016;27(2):172–5. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002261.
 39. Orlik J.R., Horwich P., Bartlett C. et al. Long-term functional donor site morbidity of the free radial forearm flap in head and neck cancer survivors. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;43:1. DOI: 10.1186/1916-0216-43-1.
 40. Lee J.T., Chen P.R., Cheng L.F. et al. A comparison between proximal lateral leg flap and radial forearm flap for intraoral reconstruction. *Ann Plast Surg* 2013;Suppl 1:S43–7. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000047.
 41. Oranges C.M., Ling B., Tremp M. et al. Comparison of anterolateral thigh and radial forearm free flaps in head and neck reconstruction. *In Vivo* 2018;32(4):893–7. DOI: 10.21873/invivo.11325.
 42. Zhang P.P., Meng L., Shen J. et al. Free radial forearm flap and anterolateral thigh flap for reconstruction of hemiglossectomy defects: a comparison of quality of life. *J Craniomaxillofac Surg* 2018;46(12):2157–63. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.10.006.
 43. Benanti E., Starnoni M., Spaggiari A. et al. Objective selection criteria between ALT and radial forearm flap in oral soft tissues reconstruction. *Indian J Plast Surg* 2019;52(2):166–70. DOI: 10.1055/s-0039-1693504.
 44. Yang X.C., Gao C., Xu H.Y. et al. [Comparative study on using multiple kinds of sternocleidomastoid flaps or free flaps to repair defects in oral cancer surgery (In Chinese)]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2019;28(2):171–4.
 45. Spiegel J.L., Pilavakis Y., Weiss B.G. et al. Quality of life in patients after reconstruction with the supraclavicular artery island flap (SCAIF) versus the radial free forearm flap (RFFF). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276(8):2311–8. DOI: 10.1007/s00405-019-05478-6.
 46. Zhang S., Chen W., Cao G., Dong Z. Pedicled supraclavicular artery island flap versus free radial forearm flap for tongue reconstruction following hemiglossectomy. *J Craniofac Surg* 2015;26(6):e527–30. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002031.
 47. Welz C., Canis M., Schwenk-Zieger S. et al. Oral cancer reconstruction using the supraclavicular artery island flap: comparison to free radial forearm flap. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(10):2261–9. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSy st.2016016272.
 48. Li W., Zhang P., Li R. et al. Radial free forearm flap versus pectoralis major pedicled flap for reconstruction in patients with tongue cancer: assessment of quality of life. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(6):e737–42. DOI: 10.4317/medoral.21274.
 49. Zhu L., Zhang J., Song X. et al. Sensory recovery of non-innervated free flaps and nasolabial island flaps used for tongue reconstruction of oncological defects. *J Oral Rehabil* 2017;44(10):736–48. DOI: 10.1111/joor.12510.
 50. Jeremić J.V., Nikolić Ž. S. Versatility of radial forearm free flap for intraoral reconstruction. *Srp Arh Celok Lek* 2015;143(5–6):256–60. DOI: 10.2298/sarh1506256j.

Вклад авторов

Х. Чень: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 А.М. Мудунов: руководство исследовательской группой, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
 Р.И. Азизян: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
 И.Н. Пустынский: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 Д.К. Стельмах: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

H. Chen: reviewing of publications on the article's theme, article writing;
 A.M. Mudunov: leadership of the research team, reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
 R.I. Azizian: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
 I.N. Pustynskiy: reviewing of publications on the article's theme, article writing;
 D.K. Stelmah: reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Х. Чень / H. Chen: <https://orcid.org/0000-0001-7690-731X>
 А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
 Р.И. Азизян / R.I. Azizian: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>
 И.Н. Пустынский / I.N. Pustynskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0903-4536>
 Д.К. Стельмах / D.K. Stelmah: <https://orcid.org/0000-0002-6178-2777>

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.

Статья поступила: 02.03.2020. **Принята к публикации:** 29.04.2020.
Article submitted: 02.03.2020. **Accepted for publication:** 29.04.2020.

MASC-карцинома околоушной слюнной железы: современные возможности диагностики и таргетной терапии при транслокациях (слияниях) в гене *NTRK*

А. В. Игнатова^{1,2}, А. М. Мудунов^{1,3}, С. О. Подвизников¹, Ю. В. Алымов³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

MASC-карцинома слюнной железы, аналог секреторной карциномы молочной железы (*mammary analogue secretory carcinoma*) – редкая злокачественная опухоль слюнной железы, которая по гистологическому строению похожа на секреторную карциному молочной железы. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения выделила эти опухоли в отдельный подтип в гистологической классификации опухолей слюнных желез.

В данной работе обобщены данные научной литературы о MASC-карциноме слюнных желез, в частности о ее гистологических, молекулярно-генетических особенностях, возможностях ее диагностики и лекарственной терапии. На клиническом примере продемонстрирована успешность применения энтректиниб (ингибитора тирозинкиназ при слияниях в генах *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) у пациента со слиянием *ETV6-NTRK3*, выявленным при секвенировании нового поколения (*next-generation sequencing*). Секвенирование нового поколения позволяет определить молекулярно-генетические особенности редких опухолей, что открывает возможности для эффективной индивидуализированной терапии. Верификация MASC-карцином и определение их молекулярно-генетических характеристик имеет большое значение для прогноза, так как выявление характерного для данного подтипа слияния генов *ETV6-NTRK3* и, соответственно, назначение таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (энтректинибом, ларотрентинибом) улучшает прогноз. В приведенном клиническом случае, несмотря на высокую клиническую эффективность таргетной терапии и быстрый ответ опухоли, наблюдалось постепенное развитие резистентности вследствие появления мутации *G623R* в гене *NTRK3*, которая снизила чувствительность опухоли к препарату. Таким образом, актуальнее дальнейшее изучение эффективности таргетной терапии, в том числе 2-го поколения, у пациентов с редкими опухолями и слияниями *NTRK*.

Ключевые слова: MASC-карцинома, аналог секреторной карциномы молочной железы, *ETV6-NTRK3*, секвенирование нового поколения, флуоресцентная гибридизация *in situ*, иммуногистохимия, полимеразная цепная реакция, ингибиторы тирозинкиназ, энтректиниб, ларотрентиниб

Для цитирования: Игнатова А. В., Мудунов А. М., Подвизников С. О., Алымов Ю. В. MASC-карцинома околоушной слюнной железы: современные возможности диагностики и таргетной терапии при транслокациях (слияниях) в гене *NTRK*. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):69–78.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-69-78



Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland with *NTRK* fusions: new approaches for diagnostics and targeted therapy (review)

A. V. Ignatova^{1,2}, A. M. Mudunov^{1,3}, S. O. Podvyaznikov¹, Yu. V. Alymov³

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) of the salivary gland is a rare salivary cancer, histologically resembling to secretory carcinoma of the breast. In 2017 World Health Organization reported MASC is a new salivary cancer subtype.

The aim of this article is to collect and analyze data about MASC, particularly clinical, histological and molecular profile, to evaluate targeted therapy effects. We discuss a case report of dramatic and durable response with entrectinib and the development of acquired resistance in an *NTRK3*-fusion positive salivary cancer, detected by next-generation sequencing.

Next-generation sequencing as a comprehensive molecular profiling, that helps to investigate molecular profile of rare tumors and gives an opportunity to use an effective therapeutic options. Identifying ETV6-NTRK3 positive MASC provides a better prognosis for metastatic disease by using a novel effective targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (entrectinib, larotrectinib). Despite a durable and dramatic response, we showed an interesting case of the development of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors mediated by the appearance of a novel NTRK3 G623R mutation. Finally, we believe in great perspectives of comprehensive molecular profiling and targeted therapy for rare malignancies with NTRK gene fusions, including second-generation tyrosine kinase inhibitors.

Key words: mammary analogue secretory carcinoma, ETV6-NTRK3, next-generation sequencing, fluorescent in situ hybridization, immunohistochemistry, polymerase chain reaction, tyrosine kinase inhibitors, entrectinib, larotrectinib

For citation: Ignatova A.V., Mudunov A.M., Podvyaznikov S.O., Alymov Yu.V. Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland with NTRK fusions: new approaches for diagnostics and targeted therapy (review). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(2):69–78. (In Russ.).

Введение

Аналог секреторной карциномы молочной железы (mammary analogue secretory carcinoma), MASC-карцинома слюнной железы — злокачественная опухоль, которая по гистологическому строению похожа на секреторную карциному молочной железы и локализуется преимущественно в околоушных слюнных железах.

Новый вид злокачественных опухолей слюнных желез, по гистологическому строению схожий с секреторной карциномой молочной железы и имеющий транслокацию гена *ETV6-NTRK3* t(12:15)(p13;q25), был впервые описан в 2010 г. [1, 2]. До 2010 г. эти опухоли по гистологическому строению относили к другим видам опухолей слюнных желез низкой степени злокачественности, чаще всего к ацинозноклеточному раку. Но уже в 2017 г. Всемирная организация здравоохранения выделила MASC-карциномы в отдельный подтип в классификации опухолей слюнных желез (Classification of Salivary Gland Tumors). MASC-карциномы характеризуются медленным инфильтративным ростом; рецидивы и регионарные метастазы развиваются менее чем в 20 % случаев [3].

MASC-карциномы относятся к высокодифференцированным опухолям, однако возможна их трансформация в опухоли высокой злокачественности (прогрессирование опухоли и дедифференцировка ее клеток с образованием низкодифференцированного компонента) [4]. Для MASC-карциномы характерны различные гистологические типы роста: солидный, кистозный, папиллярный и тубулярный. Клетки опухоли отличаются умеренным полиморфизмом ядер, хорошо различимыми ядрышками и дисперсным хроматином, эозинофильной вакуолизированной цитоплазмой. При иммуногистохимическом исследовании выявляется продукция S-100, маммаглобина, виментина, GATA3 и отсутствие продукции p63, цитокератинов 1, 5 и 6, DOG1, SMA, кальпонины [5].

Молекулярно-генетические особенности MASC-карциномы чаще всего заключаются в слиянии (транслокации) генов *ETV6-NTRK3*, но в некоторых случаях возможно слияние *ETV6* и других генов, например *ETV6-ABL1*, *ETV6-LPXN* [6, 7].

Образование гибридного гена путем слияния генов *ETV6* и *NTRK3* является главным пусковым механизмом активации в клетках опухоли генов нейротрофной рецепторной киназы (neurotrophic tyrosine receptor kinase, *NTRK*) 1, 2 и 3-го типов — *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* [8]. Эти гены кодируют семейство белков тропомиозин-рецепторных киназ (tropomyosin receptor kinase, Trk) — TrkA, TrkB и TrkC, которые участвуют в развитии центральной нервной системы. Помимо опухолей слюнных желез, подобные транслокации (слияния) выявляются в клетках злокачественных новообразований легких, ободочной кишки, щитовидной железы, а также сарком, шпикоидных меланом, первичных опухолей головного мозга и пр. [9]. Основные виды слияний *NTRK* при различных опухолях представлены в таблице [10].

Слияние интактного тирозинкиназного домена генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* с различными генами-партнерами при транскрипции приводит к патологической активации множества биохимических внутриклеточных сигнальных путей и последующему злокачественному росту клеток [10, 11].

Методы выявления слияний *NTRK*

Иммуногистохимическое исследование широко используется для определения экспрессии Trk при различных опухолях (см. таблицу). Для исследования используют клон пан-Trk-антител, которые связываются с C-терминальным концом рецепторов TrkA, TrkB и TrkC и реагируют на любые варианты слияний (транслокаций) *NTRK*. Реакция считается положительной при окрашивании не менее 1 % опухолевых клеток (рис. 1) [12]. По данным исследования J.P. Solomon и соавт., чувствительность иммуногистохимического исследования для определения слияний *NTRK1* и *NTRK2* составляет 96 и 100 % соответственно, но для определения слияний *NTRK3* существенно ниже — всего 79 % [13]. Метод имеет различную специфичность в зависимости от типа опухоли: до 100 % при карциномах толстой кишки, легких, щитовидной железы, холангиокарциномах и всего 52 % при опухолях слюнных желез (с чувствительностью 89 %) [13]. Иммуногистохимическое исследование

Основные виды слияний (транслокаций) гена *NTRK* при различных опухолях (адаптировано из [10])

Main *NTRK* gene fusions (translocations) in patients with different tumors (adapted from [10])

Слияние (транслокация) генов Gene fusion (translocation)	Опухоль Tumor	Автор, год публикации Author, year of publication
<i>NTRK1</i>		
<i>LMNA-NTRK1</i>	Колоректальный рак Colorectal cancer	Sartore-Bianchi et al. (2016)
	Саркома мягких тканей Soft tissue sarcoma	Doebele et al. (2015)
	Инфантильная фибросаркома Infantile fibrosarcoma	Wong et al. (2015)
<i>TPM3-NTRK1</i>	Папиллярный рак щитовидной железы Papillary thyroid cancer	Bongarzone et al. (1989), Butti et al. (1995)
	Глиобластома Glioblastoma	Wu et al. (2014)
	Колоректальный рак Colorectal cancer	Lee et al. (2015), Créancier et al. (2015), Ardini et al. (2014)
<i>SQSTM1-NTRK1, NTRK1-SQSTM1</i>	Немелкоклеточный рак легкого Non-small-cell lung carcinoma	Farago et al. (2015), Siena et al. (2015)
<i>NFASC-NTRK1, BCAN-NTRK1</i>	Мультиформная глиобластома Glioblastoma multiforme	Frattini et al. (2013), Kim et al. (2014)
<i>PPL-NTRK1, TFG-NTRK1</i>	Рак щитовидной железы Thyroid cancer	Greco et al. (1995), Farago et al. (2015)
<i>RFWD2-NTRK1</i>	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома легких Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lungs	Fernandez-Cuesta et al. (2014)
<i>MPRIP-NTRK1, CD74-NTRK1</i>	Аденокарцинома легких Lung adenocarcinoma	Vaishnavi et al. (2013)
<i>TP53-NTRK1, LMNA-NTRK1</i>	Шпицоидная меланома Spitzoid melanoma	Wiesner et al. (2014)
<i>NTRK2</i>		
<i>AFAP1-NTRK2</i>	Высокодифференцированная глиома Low-grade glioma	Stransky et al. (2014)
<i>AGBL4-NTRK2, VCL-NTRK2</i>	Глиобластома Glioblastoma	Wu et al. (2014)
<i>NACC2-NTRK2, QKI-NTRK2</i>	Пилоцитарная астроцитома Pilocytic astrocytoma	Jones et al. (2013)
<i>PAN3-NTRK2</i>	Плоскоклеточный рак головы и шеи Head and neck squamous cell carcinoma	Wu et al. (2014)
<i>TRIM24-NTRK2</i>	Аденокарцинома легких Lung adenocarcinoma	Wu et al. (2014)
<i>NTRK3</i>		
<i>ETV6-NTRK3</i>	MASC-карцинома Mammary analogue secretory carcinoma	Tognon et al. (2002), Ito et al. (2015), Del Castillo et al. (2015)
	Протоковая карцинома Ductal carcinoma	Makretsov et al. (2004), Arce et al. (2005), Lagree et al. (2011), Pinto et al. (2014)
	Фибросаркома Fibrosarcoma	Morerio et al. (2004), Punnett et al. (2000)
	Мезобластная нефрома Mesoblastic nephroma	Watanabe et al. (2002)
	Рак щитовидной железы радиационно-индуцированный Radiation-induced thyroid cancer	Leeman-Neill et al. (2014)
	Острый миелобластный лейкоз Acute myeloblastic leukemia	Kralik et al. (2011), Eguchi et al. (1999), Knezevich et al. (1998)
	Гастроинтестинальная стромальная опухоль Gastrointestinal stromal tumor	Brenca et al. (2015)
	MASC-карцинома слюнных желез Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland	Urano et al. (2015), Skálová et al. (2015)
	Папиллярный рак щитовидной железы Papillary thyroid cancer	Leeman-Neill et al. (2014), Seungbok Lee et al. (2014)
	Колоректальный рак Colorectal cancer	Hechtman et al. (2015)
<i>BTBD1-NTRK3</i>	Глиобластома Glioblastoma	Wu et al. (2014)

с использованием пан-Trk-антител является доступным инструментом скрининга, однако требует обязательного подтверждения наличия транслокации (слияния) *NTRK* методами секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS), полимеразной цепной реакции или флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridisation, FISH), так как не дифференцирует синтез Trk дикого типа и химерного онкогенного белка Trk [14].

Флуоресцентная гибридизация *in situ* – метод молекулярно-цитогенетической диагностики, основанный на реакции гибридизации между созданным по специальной технологии ДНК-зондом с флуоресцентной меткой, который представляет собой нуклеотидную последовательность ограниченного размера, и комплементарным ему участком ядерной ДНК опухоли. Для выявления слияния *ETV6-NTRK3* у пациентов с MASC-карциномой используется ДНК-зонд с флуоресцентной меткой *ETV6*. Преимущество метода заключается в том, что FISH-реакция требует всего 1–2 неокрашенных микропрепаратов опухоли и занимает всего несколько дней. Метод предполагает анализ с использованием 1 вида метки и используется для выявления определенной мутации. Но при наличии внутрихромосомных мутаций, например делеций, комплементарность с ДНК-зондом пропадает и возможен ложноотрицательный результат [15].

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (reverse transcriptase polymerase chain reaction) – метод амплификации специфического фрагмента РНК, который в реакции обратной транскрипции с искомым РНК в опухоли образует комплементарную ДНК.

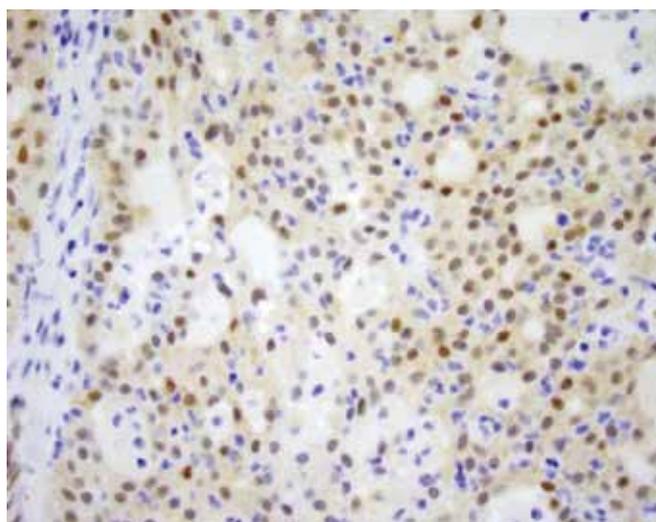


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание. MASC-карцинома слюнной железы со слиянием *ETV6-NTRK3* и низкой ядерно-цитоплазматической экспрессией пан-Trk (адаптировано из [13] с разрешения авторов)

Fig. 1. Immunohistochemical staining. Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland with *ETV6-NTRK3* fusion and low nuclear-cytoplasmic expression of pan-Trk (adapted from [13] with permission of the authors)

Подобный анализ возможно применять для выявления определенных слияний, например *ETV6-NTRK3* [16].

Секвенирование нового поколения – один из наиболее информативных методов обнаружения различных видов генетических мутаций (в том числе делеций, амплификаций, слияний и пр.) в редких опухолях. Опухолевую ДНК или РНК для NGS выделяют из парафиновых блоков с фиксированной в формалине опухолью и далее секвенируют с последующей возможностью «прочитать» сразу несколько интересующих участков генома и выявить в них различные специфические молекулярно-генетические изменения и мутации. Этот метод крайне важен для определения мутаций в редких опухолях и подбора таргетной терапии.

Существуют различные диагностические панели, которые рассчитаны на прочтение различных областей ДНК, причем считывание последовательности нуклеотидов происходит преимущественно в экзонах. Если искомые фрагменты включают в себя длинные интронные области (к примеру, во фрагментах генов *ETV6* и *NTRK3*), которые не всегда могут быть охвачены зондами захвата при гибридизации, чувствительность основанного на ДНК NGS может снижаться. В настоящее время появились современные диагностические панели, такие как FoundationOne CDx, позволяющие одновременно выявлять все варианты генетических изменений в большом количестве генов благодаря считыванию данных не только экзонов, но и основных интронов [17].

Современный взгляд на лечение опухолей с транслокацией (слиянием) *NTRK*

Лечение MASC-карцином соответствует общим алгоритмам лечения опухолей слюнных желез. При локализованных формах рекомендовано хирургическое лечение с последующей адъювантной лучевой терапией по показаниям. Особую проблему представляют местно-распространенные нерезектабельные и метастатические опухоли, так как на сегодняшний день нет достоверно эффективных схем и стандартов лекарственного лечения опухолей слюнных желез. Эффективность различных методов лечения MASC-карцином слюнных желез мало изучена, но с учетом характерной перестройки в гене *NTRK3* при местно-распространенных и метастатических опухолях можно ожидать хороший ответ на таргетную терапию нижеуказанными ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Ларотректиниб (larotrectinib) – высокоселективный пероральный ИТК (TrkA, TrkB и TrkC), эффективность и безопасность которого доказана в исследованиях SCOUT (I–II фазы) и NAVIGATE (II фазы) у пациентов с подтвержденными слияниями *NTRK* в различных опухолях, в том числе и MASC-карциномах слюнных желез [18]. В данных исследованиях при наличии различных слияний *NTRK* вне зависимости от гистологического

типа опухоли в смешанной когорте пациентов (взрослых и детей) ответ на лечение получен более чем в 75 % случаев. Медиана продолжительности ответа на терапию составляет 35,2 мес, медиана выживаемости без прогрессирования — 28,2 мес, медиана общей выживаемости — 44,4 мес [19]. При исследовании безопасности и токсичности препарата у 260 пациентов установлено, что выраженность большинства побочных эффектов была легкой (I–II степени), они носили транзиторный характер. Наиболее частыми побочными эффектами были слабость, кашель, подъем уровня печеночных трансаминаз, констипация, тошнота и головокружение.

Энтретиниб (entrectinib) — пероральный низкомолекулярный ИТК (TrkA, TrkB, TrkC и ROS1), разработанный для лечения опухолей центральной нервной системы [20]. Эффективность и безопасность энтретиниба изучена в 2 завершённых исследованиях ALKA-372-001 и STARTRK-1 (I фазы) и 2 продолжающихся исследованиях STARTRK-2 (II фазы) и STARTRK-NG (I–II фазы, с участием пациентов-детей). Согласно результатам объединённого анализа результатов лечения 74 взрослых пациентов с солидными опухолями со слияниями *NTRK* частота получения объективного ответа на терапию составила 63,5 %, полный ответ (ремиссия) наблюдался у 6,8 % пациентов. Медиана продолжительности ответа на терапию составила 12,9 мес, медиана выживаемости без прогрессирования — 11,2 мес, медиана общей выживаемости — 23,9 мес [21]. На момент начала исследования 21,6 % пациентов имели метастазы в головном мозге, частота интракраниального объективного ответа составила 50 %, в том числе у 25 % пациентов получен полный интракраниальный ответ [21]. Энтретиниб является слабым субстратом для Р-гликопротеина, обратного транспортера молекул через гематоэнцефалический барьер, поэтому достигает более высокой концентрации в центральной нервной системе, что позволяет получать эффективный ответ на терапию при интракраниальных опухолях и церебральных метастазах [22]. В 3 исследованиях с участием 355 пациентов профиль безопасности и переносимости терапии был благоприятным и управляемым, большинство побочных эффектов были I–II степени. Наиболее частыми побочными эффектами были изменение вкусовых ощущений, слабость, запор, головокружение, периферические отеки [23].

В 2019 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) провело процедуру ускоренного одобрения энтретиниба и ларотрентиниба ввиду высокой частоты общего ответа на терапию этими препаратами при различных видах опухолей (в т. ч. при MASC-карциноме слюнных желез) со слияниями *NTRK*. Данные препараты применяются для лечения неоперабельных, метастатических и прогрессирующих

процессов у детей старше 12 лет и взрослых с солидными опухолями и перестройками *NTRK*.

Несмотря на высокую эффективность и длительность ответа на терапию, у некоторых пациентов со временем возможно развитие резистентности к данным препаратам (с появлением соответствующих мутаций) и дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса. При исследовании биоптатов у таких пациентов были выявлены от одной до нескольких мутаций в киназных доменах генов *NTRK*, что привело к образованию стереоизомеров препаратсвязывающих участков. Нарушение связывания молекулы лекарственного препарата с ее мишенью приводит к снижению эффективности лечения. Развитие лекарственной устойчивости описано и при применении других ИТК. Для преодоления резистентности в настоящее время проводятся клинические исследования I–II фазы ИТК 2-го поколения, таких как селитрентиниб (selitrectinib, Loxo-195), репотрентиниб (repotrectinib; TPX-0005 в исследовании TRIDENT-1), мерестиниб (merestinib, LY2801653) [24].

Пример проведения таргетной терапии у пациентки с MASC-карциномой слюнных желез и слиянием *ETV6-NTRK3*

В 2016 г. А. Drilon и соавт. опубликовали клинический случай успешного применения таргетной терапии энтретинибом у пациентки с MASC-карциномой слюнных желез и слиянием *ETV6-NTRK3* [25]. Мы приводим этот случай в сокращении.

Пациентка 34 лет в январе 2006 г. перенесла паротидэктомию по поводу опухоли левой околоушной слюнной железы. По данным гистологического исследования идентифицирован ацинозноклеточный рак; при микроскопии в краях резекции выявлены опухолевые клетки; процесс соответствовал III стадии (pT3N0M0) (рис. 2).

В послеоперационном периоде была проведена лучевая терапия с модуляцией интенсивности (облучение удаленной околоушной слюнной железы и шеи слева).

Через 5 лет, в августе 2011 г. у пациентки было гистологически подтверждено прогрессирование опухоли: выявлены метастазы в легких, плевре, средостении и грудной стенке. Несмотря на распространенность метастатического процесса, пациентка вела активный образ жизни, какие-либо симптомы заболевания отсутствовали. С увеличением размеров метастазов в правой плевральной полости появилась боль в правой половине груди, в связи с чем были проведены 2 паллиативных резекции и 3 курса цитотоксической химиотерапии различных линий с винорелбином, цисплатином, паклитакселем и доксорубицином. В феврале 2013 г. выполнено паллиативное хирургическое лечение в объеме удаления опухоли нижней доли правого легкого с паразофагеальным распространением. При послеоперационном гистологическом исследовании установлено, что метастатическая опухоль по строению схожа с первичной опухолью

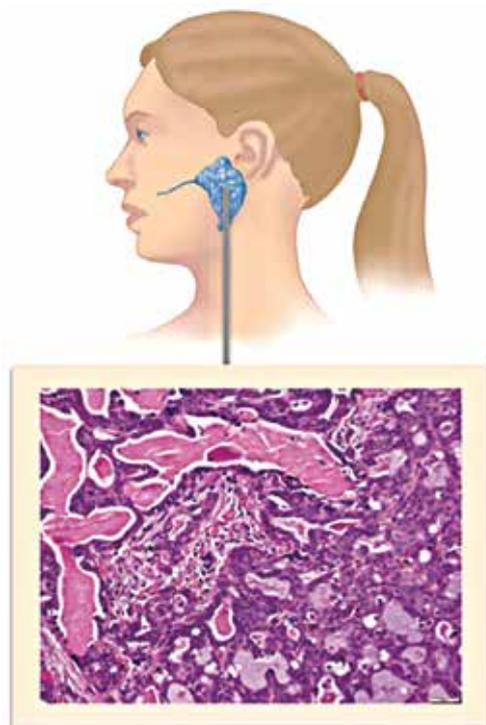


Рис. 2. Гистологическое строение опухоли, расцененное как ацинозно-клеточный рак (адаптировано из [25] с разрешения авторов)

Fig. 2. Histological examination. A diagnosis of acinic cell carcinoma was made (adapted from [25] with permission of the authors)

(ацинозноклеточный рак). Выполнено молекулярно-генетическое исследование опухоли с использованием NGS, выявлена перестройка *ETV6-NTRK3* $t(12;15)(p13.2;q25.3)$. Дополнительно проведены FISH и иммуногистохимическое исследование с *TrkC*-специфическими антителами; также обнаружены изменения в *NTRK3* и повышенная продукция *TrkC*. Таким образом, с учетом наличия специфической перестройки *ETV6-NTRK3* диагноз был изменен на MASC-карциному слюнной железы (рис. 3).

В связи с наличием слияния *ETV6-NTRK3* пациентке был назначен мультитаргетный ИТК кризотиниб с анти-*TrkC*-активностью (*in vitro*). После начала терапии кризотинибом у пациентки уменьшилась интенсивность плевральных болей. При проведении компьютерной томографии (КТ) через 3 и 10 нед лечения подтверждена стабилизация процесса (уменьшение объема опухоли на 2 и 19 % соответственно). После 18 нед лечения по данным КТ выявлено прогрессирование, клинически сопровождавшееся появлением опухоль-ассоциированных болей в грудной клетке и острой остеоартропатии с болями в суставах верхних и нижних конечностей. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами имела незначительный положительный эффект. Ввиду развития побочных эффектов на фоне прогрессирования решено было прекратить прием кризотиниба.

Пациентку включили в I фазу клинического исследования эффективности энтректиниба. После 4 нед при-

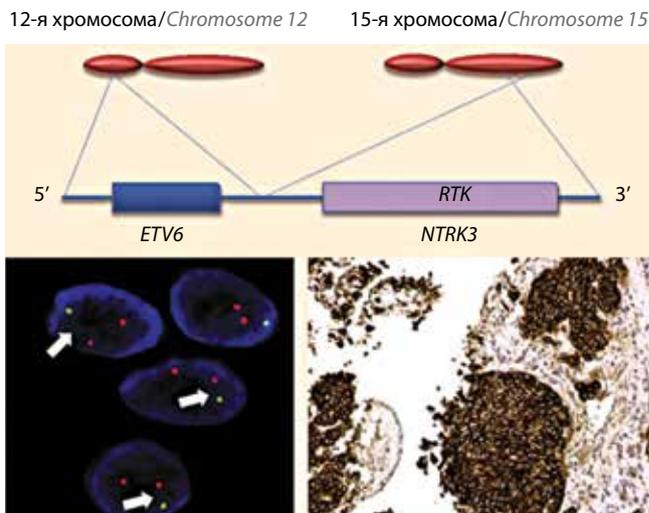


Рис. 3. Определение слияния *ETV6-NTRK3* методом секвенирования нового поколения. Слева флуоресцентная гибридизация *in situ*, справа иммуногистохимическое исследование с антителами к *TrkC*. Верифицирована MASC-карцинома (адаптировано из [25] с разрешения авторов)

Fig. 3. The *ETV6-NTRK3* fusion detected via next-generation sequencing is depicted. On the left, fluorescence *in situ* hybridization is shown. On the right, immunohistochemistry with *TrkC* staining. The patient's diagnosis was reclassified as mammary analogue secretory carcinoma (adapted from [25] with permission of the authors)

ема энтректиниба уменьшилась выраженность отека и боли в суставах, к 8-й неделе лечения остеоартропатия регрессировала полностью. Через 9 нед приема препарата при КТ выявлен выраженный частичный ответ на терапию с уменьшением плевральных метастатических очагов, через 13 и 21 нед наблюдался регресс опухоли с сокращением объема метастатических очагов на 89 % (рис. 4).

Через 7 мес терапии констатировано бессимптомное прогрессирование солитарного очага в нижней доле правого легкого. По критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, критерии оценки ответа солидных опухолей) состояние пациентки расценивалось как стабилизация всех остальных метастатических очагов с отсутствием опухоль-специфических симптомов; решено было продолжить прием энтректиниба в увеличенной дозе. На КТ-изображениях через 8 и 9 мес лечения отмечен рост выявленного ранее солитарного очага со стабилизацией размеров остальных метастазов. С учетом хорошей переносимости терапия энтректинибом продолжена. После 10 мес терапии при обследовании выявлено прогрессирование — увеличение как очага в правом легком, так и легочных лимфатических узлов, что стало причиной отмены препарата.

Ввиду быстрого развития резистентности к энтректинибу А. Drilon и соавт. сравнили результаты NGS биоптатов из 3 различных метастатических очагов для выявления новых мутаций, которые могли привести к развитию резистентности опухоли к терапии на разных этапах лечения (рис. 5).

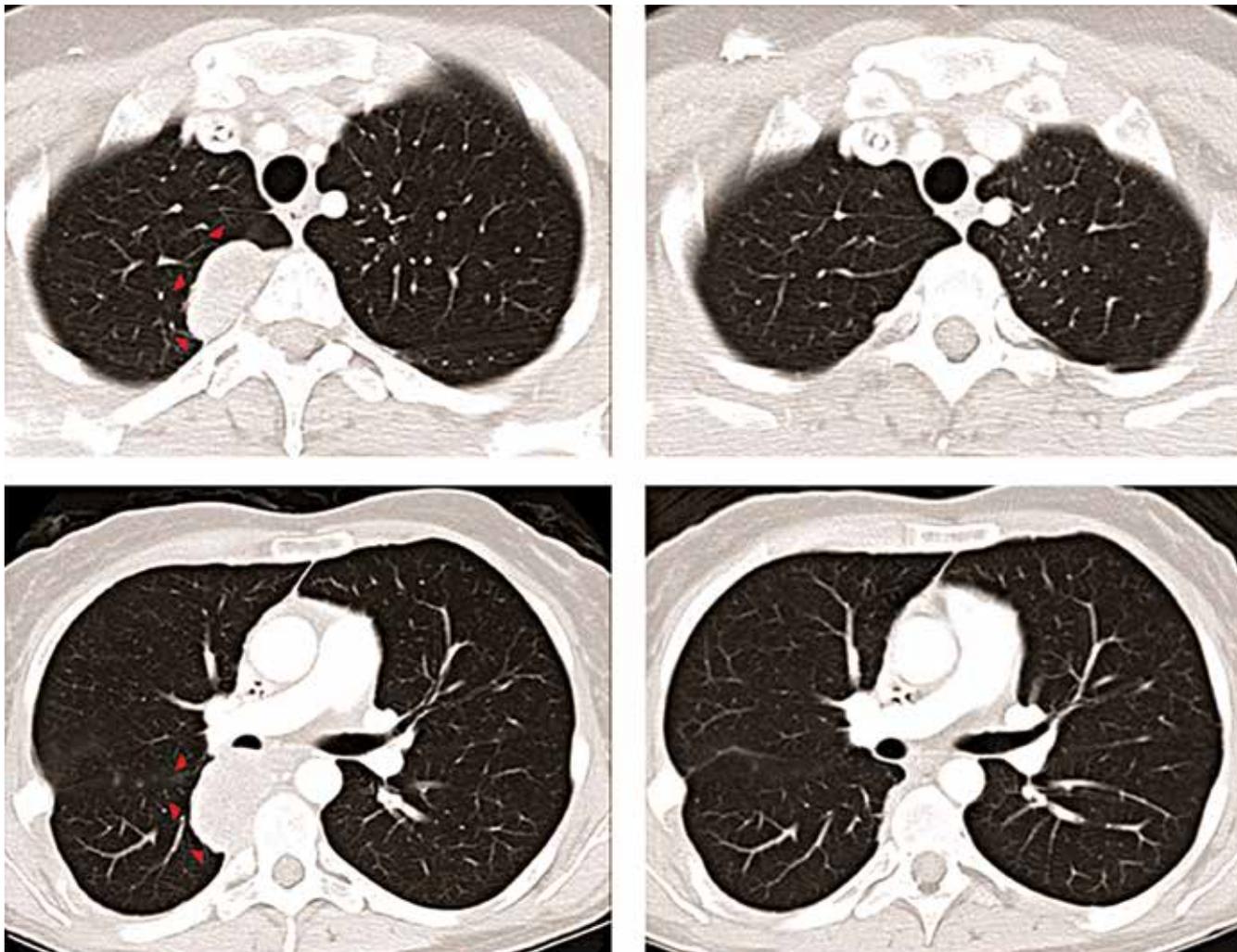


Рис. 4. Компьютерная томография. Частичный ответ на терапию энтректинибом у пациентки с MASC-карциномой со слиянием генов *ETV6-NTRK3*: слева – до начала приема энтректиниба, справа – через 9 нед приема энтректиниба. Уменьшение плевральных метастазов (стрелки) (адаптировано из [25] с разрешения авторов)

Fig. 4. A partial response is achieved with entrectinib therapy in an *ETV6-NTRK3*-rearranged mammary analogue secretory carcinoma. Computed tomography imaging of the patient before entrectinib therapy (on the left) and at 9 weeks (on the right). An interval decrease and resolution of pleural-based metastases (arrows) (adapted from [25] with permission of the authors)

Слияние *ETV6-NTRK3* выявлено во всех 3 образцах материала, но в образце опухоли M2b обнаружено появление также новой мутации в гене *NTRK3* в экзоне 16 G623R (с. 1867G>A), что коррелировало с развитием резистентности к энтректинибу. При пересмотре гистологических препаратов не выявлено других специфических изменений, которые могли бы объяснить развитие резистентности к препарату. В образцах первичной опухоли (удаленной в 2006 г.) число митозов составляло 2/10 без участков некроза. В биоптатах метастатических очагов M1, M2a и M2b имелись участки дедифференцировки с более высоким потенциалом злокачественности и числом митозов 6/10, а также обширные участки некроза.

В результате A. Drlon и соавт. показали, что мутация *NTRK3* G623R приводит к снижению чувствительности к энтректинибу. Выявлено пространственное изменение

структуры мутированного гена рецептора *TrkC*, которое функционально препятствует связыванию энтректиниба с киназным доменом рецептора [25] (рис. 6).

Заключение

В данной статье освещаются клинические, гистологические и молекулярно-генетические особенности недавно открытых MASC-карцином, основным отличием которых является наличие слияния генов *ETV6-NTRK3*. Подчеркивается особая роль молекулярно-генетических методов в выявлении мутаций, постановке диагноза и определении тактики лечения, что крайне важно для пациентов с орфанными опухолями, эффективные алгоритмы лечения которых отсутствуют [26]. NGS позволяет обнаружить не только ожидаемые мутации, но и различные виды генетических

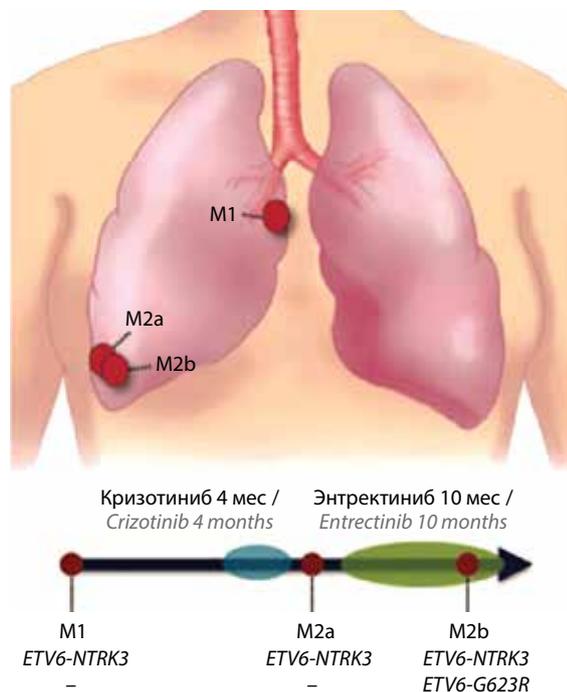


Рис. 5. Схема расположения опухолевых очагов, из которых был взят материал для секвенирования нового поколения (вверху) и выявленные в результате этого исследования мутации (*NTRK3* G623R) в трансформированном гене *ETV6-NTRK3* на фоне терапии, обусловившие лекарственную резистентность (внизу). M1 – параэзофагельный участок опухоли нижней доли правого легкого (биопсия до приема кризотиниба); M2a – субплевральный очаг в нижней доле правого легкого (до начала приема энтректиниба); M2b – субплевральный очаг в нижней доле правого легкого, прилегающий к очагу M2a и увеличившийся после продолжительного приема энтректиниба (адаптировано из [25] с разрешения авторов)

Fig. 5. Areas of tumor acquisition via serial biopsies are depicted: before crizotinib (M1, paraesophageal right lower lobe mass), after progression on crizotinib and before entrectinib (M2a, pleural-based right lower lobe mass), and after progression on entrectinib (M2b, pleural-based right lower lobe mass immediately adjacent to M2a) (at the top) and the development of clinical entrectinib resistance is mediated by the appearance of a novel *NTRK3* G623R mutation (at the bottom) (adapted from [25] with permission of the authors)

перестроек в широком диапазоне генов на любом этапе лечения. Предполагаем, что, если подвергнуть ретроспективному анализу гистологические образцы других опухолей слюнных желез, в некоторых случаях ацинозноклеточного рака, возможно, будет поставлен иной диагноз. По данным J.A. Bishop, с появлением молекулярно-генетического тестирования в 79 % случаев ацинозноклеточных карцином слюнных желез различной локализации с перестройками *ETV6-NTRK3* диагноз был пересмотрен и изменен на MASC-карциному [27]. Пациентам с опухолями слюнных желез, в особенности при распространенных и метастатических формах заболевания, можно настоятельно рекомендовать проведение тестирования на предмет выявления слияний *ETV6-NTRK3*, так как это позволит не только правильно поставить диагноз, но и подобрать эффективную терапию современными ИТК.

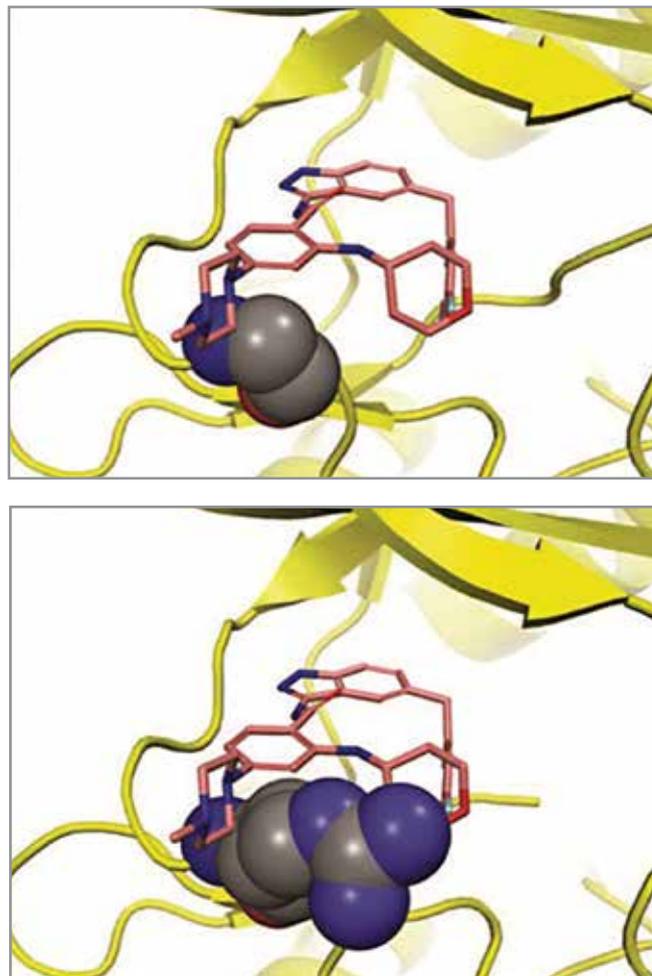


Рис. 6. Связывание энтректиниба как с диким типом TrkC (вверху), так и с мутантным TrkC (*NTRK3* G623R) (внизу). Мутация G623R нарушает пространственную структуру рецептора TrkC в участке связывания с энтректинибом (адаптировано из [25] с разрешения авторов)

Fig. 6. The binding of entrectinib to both wild-type TrkC (at the top) and *NTRK3* G623-mutant TrkC (at the bottom). The G623R mutation disrupts the spatial structure of the TrkC receptor that decreases the binding of entrectinib (adapted from [25] with permission of the authors)

На конференции Японского общества специалистов по опухолям головы и шеи 5 июня 2020 г. были представлены результаты применения энтректиниба у пациентов с MASC-карциномами ($n = 7$). Частота объективного ответа, по оценке ослепленного независимого комитета, составила 85,7 % (95 % доверительный интервал 42,1–99,6 %), медиана длительности ответа не достигнута (5,7 мес – НД), медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута (6,4 мес – НД), медиана общей выживаемости не достигнута (НД – НД). Терапия энтректинибом позволила получить выраженный, клинически значимый и стойкий ответ у пациентов с MASC-карциномами, что еще раз подчеркивает целесообразность проведения у них молекулярно-генетического тестирования для выбора таргетной терапии [28].

Но несмотря на эффективность ИТК и умеренную длительность ответа на терапию, со временем возможно возникновение мутаций и вызванной ими резистентности к этим препаратам, а также дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса, как это произошло в вышеописанном клиническом случае. Для преодоления резистентности в настоящее время проводятся I–II фазы клинических исследований ИТК

2-го поколения, таких как селитректиниб (selitrectinib, Loxo-195) и репотректиниб (gepotrectinib, TPX-0005 в исследовании TRIDENT-1). Несомненно, требуется дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей опухолей и возможностей таргетной терапии ИТК как в монорежиме, так и в комбинациях с целью индивидуализации подхода к каждому пациенту и достижения наилучшего эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Skálová A., Vanecek T., Sima R. et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the *ETV6-NTRK3* fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010;34(5):599–608. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d9efcc.
- Ito Y., Ishibashi K., Masaki A. et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic and molecular study including 2 cases harboring *ETV6-X* fusion. *Am J Surg Pathol* 2015;39(5):602–10. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000392.
- Escalante D.A., Wang H., Fundakowski C.E. Fusion proteins in head and neck neoplasms: clinical implications, genetics, and future directions for targeting. *Cancer Biol Ther* 2016;17(10):995–1002. DOI: 10.1080/15384047.2016.1219823.
- Skálová A., Vanecek T., Majewska H. et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands with high-grade transformation: report of 3 cases with the *ETV6-NTRK3* gene fusion and analysis of TP53, β -catenin, EGFR, and CCND1 genes. *Am J Surg Pathol* 2014;38(1):23–33. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000088.
- Cai Y., Cai F., Qiao H., Wang Z. The significance of the morphological and immunological characteristics in the diagnosis of parotid mammary analogue secretory carcinoma: five case reports and a review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(6):2233–40.
- Skálová A., Vanecek T., Martinek P. et al. Molecular profiling of mammary analog secretory carcinoma revealed a subset of tumors harboring a novel *ETV6-RET* translocation: report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2018;42(2):234–46. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000972.
- Skálová A., Vanecek T., Simpson R.H. et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: molecular analysis of 25 *ETV6* gene rearranged tumors with lack of detection of classical *ETV6-NTRK3* fusion transcript by standard RT-PCR: report of 4 cases harboring *ETV6-X* gene fusion. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):3–13. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000537.
- Stransky N., Cerami E., Schalm S. et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014;5:4846. DOI: 10.1038/ncomms5846.
- Amatu A., Sartore-Bianchi A., Bencardino K. et al. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of *NTRK* gene fusions in cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 8):viii5–15. DOI: 10.1093/annonc/mdz383.
- Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. *NTRK* gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016;1(2):e000023. DOI: 10.1136/esmoopen-2015-000023.
- Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 2015;5(1):25–34.
- Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with *NTRK* gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32(1):147–53. DOI: 10.1038/s41379-018-0118-3.
- Solomon J.P., Linkov I., Rosado A. et al. *NTRK* fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020;33(1):38–46. DOI: 10.1038/s41379-019-0324-7.
- Marchiò C., Scaltriti M., Ladanyi M. et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019;30(9):1417–27. DOI: 10.1093/annonc/mdz204.
- Connor A., Perez-Ordoñez B., Shago M. et al. Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland origin with the *ETV6* gene rearrangement by FISH: expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol* 2012;36(1):27–34. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318231542a.
- Suehara Y., Arcila M., Wang L. et al. Identification of *KIF5B-RET* and *GOPC-ROS1* fusions in lung adenocarcinomas through a comprehensive mRNA-based screen for tyrosine kinase fusions. *Clin Cancer Res* 2012;18(24):6599–608. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0838.
- Solomon J.P., Benayed R., Hechtman J.F., Ladanyi M. Identifying patients with *NTRK* fusion cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 8):viii16–22. DOI: 10.1093/annonc/mdz384.
- Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S. et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion – positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.
- Hyman D.M., Tilburg C.M., Albert C.M. et al. Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with Trk fusion cancer. *Ann Oncol* 2019;30:v159–93.
- Ardini E., Menichincheri M., Banfi P. et al. Entrectinib, a pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor with activity in multiple molecularly defined cancer indications. *Mol Cancer Ther* 2016;15(4):628–39. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0758.
- Rolfo C., De Braud F., Doebele R. et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with *NTRK*-fusion positive (*NTRK-fp*) solid tumors: an updated integrated analysis. *J Clin Oncol* 2020;38 suppl:abstr 3605.
- Fischer H., Ullah M., de la Cruz C.C. et al. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol* 2020;22(6):819–29. DOI: 10.1093/neuonc/noaa052.
- Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L. et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2019;21(2):271–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- Konicek B.W., Capen A.R., Credille K.M. et al. Merestinib (LY2801653) inhibits neurotrophic receptor kinase (NTRK) and suppresses growth of *NTRK* fusion bearing tumors. *Oncotarget* 2018;9(17):13796–806. DOI: 10.18632/oncotarget.24488.
- Drilon A., Li G., Dogan S. et al. What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after

- ETV6-NTRK3* identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). *Ann Oncol* 2016;27(5):920–26. DOI: 10.1093/annonc/mdw042.
26. Drilon A., Wang L., Arcila M.E. et al. Broad, hybrid capture-based next-generation sequencing identifies actionable genomic alterations in lung adenocarcinomas otherwise negative for such alterations by other genomic testing approaches. *Clin Cancer Res* 2015;21(16):3631–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2683.
27. Bishop J.A. Unmasking MASC: bringing to light the unique morphologic, immunohistochemical and genetic features of the newly recognized mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Head Neck Pathol* 2013;7(1):35–9. DOI: 10.1007/s12105-013-0429-0.
28. Takeda M., Hierro C., Krauss J. et al. Entrectinib in *NTRK* fusion-positive mammary analogue secretory carcinoma (MASC): a phase 1/2 integrated analysis. In: Japan Society for Head and Neck Cancer 44th Annual Meeting 2020.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Alexander Drilon из Memorial Sloan Kettering Cancer за разрешение использовать рисунки, опубликованные в его статье.

Acknowledgements. We acknowledge Alexander Drilon of Memorial Sloan Kettering Cancer Center for permission to use materials and pictures from his article.

Вклад авторов

А.В. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, анализ информации, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;

С.О. Подвязников, Ю.В. Алымов: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.V. Ignatova: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing;

A.M. Mudunov: performing surgery, scientific editing of the article;

S.O. Podvyaznikov, Yu.V. Alymov: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <http://orcid.org/0000-0002-6796-0968>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <http://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 22.03.2020. Принята к публикации: 09.06.2020.

Article submitted: 22.03.2020. Accepted for publication: 09.06.2020.

Сочетание болезни Форестье и рака гортани: редкое клиническое наблюдение

А.М. Зайцев, А.П. Поляков, М.В. Ратушный, Т.М. Кобылецкая, С.А. Кисарьев,
А.Л. Сугаипов, О.Н. Кирсанова

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-д, 3

Контакты: Ольга Николаевна Кирсанова o.n.kirsanova@gmail.com

Цель работы — описать редкий клинический случай сочетания болезни Форестье (диффузного идиопатического гиперостоза скелета) и рака гортани, имеющих общие симптомы.

Клиническое наблюдение. Пациент 68 лет обратился к врачу с жалобами на осиплость голоса, усилившуюся в течение года. При непрямой ларингоскопии заподозрено образование голосовой складки. При гистологическом исследовании верифицирован плоскоклеточный ороговевающий высококодифференцированный рак гортани. Опухоль размером 6 мм находилась в проекции правой голосовой складки без признаков перехода на надскладочный и подскладочный отделы гортани и переднюю комиссуру. Других очаговых патологий не было выявлено. Выполнена эндоларингеальная лазерная резекция гортани, трахеостомия. После удаления зонда наблюдались нарушения глотания со значительным забросом содержимого пищевода в просвет трахеи, в основном обусловленные органическими изменениями в шейном отделе позвоночника на уровне сегмента C_3-C_4 , где имело место массивное локальное обызвествление передней продольной связки. Обращало на себя внимание выраженное ограничение подвижности шейного отдела позвоночника: амплитуда движений не превышала 10° . Образование сегмента C_3-C_4 удалено через вентролатеральный доступ.

Заключение. Дисфагия, дисфония и диспноэ могут свидетельствовать о наличии как злокачественного образования, так и остеофита значительных размеров, вызывающего компрессию трахеи и пищевода. В данном клиническом случае неучтенность этих симптомов после удаления опухоли гортани заставило заподозрить наличие второго заболевания — болезни Форестье.

Ключевые слова: диффузный идиопатический гиперостоз, болезнь Форестье, дисфагия, рак гортани

Для цитирования: Зайцев А.М., Поляков А.П., Ратушный М.В. и др. Сочетание болезни Форестье и рака гортани: редкое клиническое наблюдение. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):79–84.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-79-84



Combination of Forestier's disease and laryngeal cancer: a rare clinical case

A.M. Zaytsev, A.P. Polyakov, M.V. Ratushny, T.M. Kobyletskaya, S.A. Kisariyev, A.L. Sugaipov, O.N. Kirsanova

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

The objective of the scientific report is to describe a rare clinical case of a combination of Forestier's disease (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis) and laryngeal cancer that have common symptoms.

Case report. A 68-year-old male patient presented with hoarseness lasting for a year. Indirect laryngoscopy revealed a vocal fold tumor. Histological examination confirmed well-differentiated keratinizing squamous cell carcinoma of the larynx. A 6-cm tumor was located in the projection of the right vocal fold and had no signs of invasion into the supraglottis, subglottis, and anterior commissure. No other focal disorders were detected. The patient has undergone endolaryngeal laser resection of the larynx and tracheostomy. After probe removal, the patient had swallowing difficulties with esophageal content passing to the trachea mainly due to organic changes in the cervical spine at the C_3-C_4 level, where there was a massive local calcification of the anterior longitudinal ligament. We also noticed severe movement restriction in the cervical spine: the amplitude of movements did not exceed 10° . The formation of the C_3-C_4 segment was removed via ventrolateral approach.

Conclusion. Dysphagia, dysphonia, and dyspnea may indicate both malignant tumor and large osteophyte causing compression of the trachea and esophagus. In this case, no symptom resolution after tumor removal led to the suspicion of a second disease, namely Forestier's disease.

Key words: diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, Forestier's disease, dysphagia, laryngeal cancer

For citation: Zaytsev A.M., Polyakov A.P., Ratushny M.V. Combination of Forestier's disease and laryngeal cancer: a rare clinical case. Opuhohli golovy i shEI = Head and Neck Tumors 2020;10(2):79–84. (In Russ.).

Введение

Рак гортани составляет около 2,9 % от общего числа случаев злокачественных опухолей [1]. В Российской Федерации заболеваемость в 2018 г. составила 4,58 случая на 100 тыс. человек. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 62,6 года. Частота развития рака гортани имеет линейную связь с курением табака, риск развития этого заболевания у курильщиков в 10–15 раз выше, чем у некурящих, а при значении индекса пачка-лет >10 риск выше в 30 раз [2]. Доказано также канцерогенное действие некоторых типов вируса папилломы человека, контакта с асбестом, полициклическими ароматическими углеводородами и текстильной пылью. Основные симптомы рака гортани – дисфония, инспираторная одышка и дисфагия.

Очаги болезни Форестье (диффузного идиопатического гиперостоза скелета) в шейном отделе позвоночника также могут проявляться дисфагией и нарушениями дыхания: инспираторной одышкой, стридором, кашлем и апноэ во сне.

Болезнь Форестье относится к распространенным заболеваниям. В США она диагностирована у 25 % мужчин и 15 % женщин старше 50 лет и у 35 % мужчин и 26 % женщин старше 80 лет. Однако болезнь Форестье зачастую протекает бессимптомно, что обуславливает ее гиподиагностику [3]. При этом характерные патологические изменения позвоночного столба могут стать причиной сложностей при интубации, повреждения пищевода при гастроскопии, а также аспирационной пневмонии.

Болезнь Форестье была впервые описана J. Forestier и J. Routhier-Querol в 1950 г. [4]. В 1975 г. в качестве названия болезни была введена аббревиатура DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, диффузный идиопатический гиперостоз скелета). Болезнь Форестье остается заболеванием неизвестной этиологии; к факторам риска относят возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета, травмы позвоночного столба. Критерии ее диагностики были определены D. Resnick и G. Niwayama:

- 1) кальцификация и окостенение паравертебральных связок, в которые вовлекаются тела по меньшей мере 4 позвонков с костными выростами или без них;
- 2) относительное сохранение высоты межпозвоночного диска в пораженных участках без признаков дегенерации;
- 3) отсутствие апофизарного анкилоза, эрозии или склероза крестцово-подвздошного сочленения [5].

Лечение оссификации продольной связки позвоночника преимущественно хирургическое: выполняется остеотомия с целью декомпрессии пищевода и трахеи.

В данной статье мы описываем редкий клинический случай сочетания болезни Форестье и рака гортани, имеющих общие симптомы.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 68 лет, обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена с жалобами на осиплость голоса, усиливающуюся в течение года.

При непрямой ларингоскопии заподозрено образование голосовой складки. Многократно выполнялась фиброларингоскопия с целью верификации диагноза; при последнем гистологическом исследовании выявлен плоскоклеточный ороговевающий высокодифференцированный рак гортани. В проекции правой голосовой складки по свободному краю визуализирована опухоль 6 мм, без признаков перехода на надскладочный и подскладочный отделы гортани и переднюю комиссуру. По данным комплексного обследования признаков другой очаговой патологии не выявлено.

Ввиду вовлечения в опухолевый процесс только 1 голосовой складки решено провести органосохраняющее хирургическое лечение. В отделении микрохирургии выполнена эндоларингеальная резекция гортани углекислотным лазером (хордэктомия Vb типа справа и резекция надскладочного отдела) с интраоперационной фотодинамической диагностикой; наложена трахеостома.

При гистологическом исследовании удаленного образования гортани обнаружены комплексы клеток инвазивного высокодифференцированного плоскоклеточного рака. В удаленной правой вестибулярной складке в краях резекции опухолевых клеток не выявлено.

Ранний послеоперационный период протекал гладко. После удаления зонда наблюдалось нарушение глотания в положении сидя, что потребовало возобновления зондового питания. В дальнейшем зонд был удален, однако развились бульбарные расстройства, в связи с чем пациент мог глотать, лишь наклоняясь вперед. Через 4 нед после операции произведена попытка деканюляции, но наблюдалось выраженное диспноэ. При рентгеноскопии выявлено нарушение акта глотания со значительным забросом контрастного вещества в просвет трахеи, что было в основном обусловлено органическими изменениями в шейном отделе позвоночника на уровне сегмента C₃–C₄, где имело место массивное локальное обызвествление передней продольной связки, оказывавшей сильное давление на просвет глотки (на уровне лепестка надгортанника) (рис. 1).

Далее проведено комплексное обследование, позволявшее исключить рецидив рака гортани и оценить распространенность дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника (рис. 2–4). Прогрессирование онкологического заболевания подтверждено не было. При физикальном обследовании обращало на себя внимание выраженное ограничение подвижности шейного отдела позвоночника: амплитуда движений не превышала 10°.

В отделении нейрохирургии проведено удаление образования позвонков C₃–C₄ через вентролатеральный доступ. Положение пациента – лежа с поворотом головы влево. Выполнен разрез длиной 10 см вдоль кивательной



Рис. 1. Рентгенография шейного отдела позвоночника в боковой проекции. Изменения в шейном отделе позвоночника на уровне сегмента C_3-C_4 — массивное локальное обызвествление передней продольной связки

Fig. 1. X-ray of the cervical spine in the lateral projection. Changes in the cervical spine at the C_3-C_4 level — a massive local calcification of the anterior longitudinal ligament



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника в сагиттальной проекции, T1-взвешенное изображение. Грубые дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника, массивные передние спондилезные скобки на уровне сегмента C_2-C_3 с деформацией прилежащих мягких тканей, а также выраженное утолщение передней продольной связки на уровне сегментов C_2-Th_1 , суживающие просвет гортаноглотки до 4×9 мм

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the cervical spine in sagittal projection, T1-weighted image. Gross dystrophic malformation in the cervical spine, massive anterior spondylolisthesis “brackets” at the level of C_2-C_3 , with deformation of adjacent soft tissues, as well as a pronounced thickening of the anterior longitudinal ligament at the level of C_2-Th_1 , narrowing the laryngopharynx to 4×9 mm are noted



Рис. 3. Фиброларингоскопия. Эндоскоп встречает препятствие сразу после надгортанника. Провести далее эндоскоп невозможно

Fig. 3. Fibrolaryngoscopy. The endoscope meets an obstacle immediately after the epiglottis. It is not possible to conduct an endoscope further

мышцы. Разведена подкожная мышца шеи, кивательная мышца отведена вбок, выделен сосудисто-нервный пучок шеи, отведен вбок. Вскрыта предпозвоночная фасция. Обнаружен массивный остеофит позвонка C_3 . С помощью костных кусачек и высокоскоростного бора остеофит удален. Пищевод укрыт фасцией. Кровотечение из мягких тканей остановлено путем биполярной коагуляции с применением гемостатической марли, из костных структур — путем монополярной коагуляции с применением воска. Рана ушита послойно. Установлен назогастральный зонд.

Назогастральный зонд удален через 3 дня после операции, деканюляция проведена через 5 дней. При контрольном обследовании подтверждено, что биомеханика глотания не нарушена (рис. 5). Пациент выписан через 6 дней после операции.

Обсуждение

В анамнезе пациента обращали на себя внимание значительный стаж табакокурения (индекс пачка/лет 28,5, к настоящему моменту отказался от курения) и закрытая черепно-мозговая травма во время дорожно-транспортного происшествия 48 лет назад. Эти факторы риска можно рассматривать как причины развития соответственно рака гортани и болезни Форестье.

Единственная техническая трудность, с которой мы столкнулись при проведении операции, — трудность позиционирования пациента ввиду малоподвижности шейного отдела позвоночника. Доступ к шейным остеофитам может быть переднелатеральным, заднелатеральным или трансоральным. Переднелатеральный доступ к шейному отделу позвоночника обеспечивает возможность выполнения манипуляций на уровне сегментов C_3-C_7 в полном объеме, а также возможность обзора сосудисто-нервного пучка. Доступ слева предпочтителен из-за более медиального расположения возвратного гортанного нерва. Заднебоковой доступ подходит для манипуляций на уровне сегментов C_3-C_6 , обеспечивает хороший обзор структур латерального треугольника шеи, но требует большей тракции сосудисто-нервного пучка и повышает риск повреждения

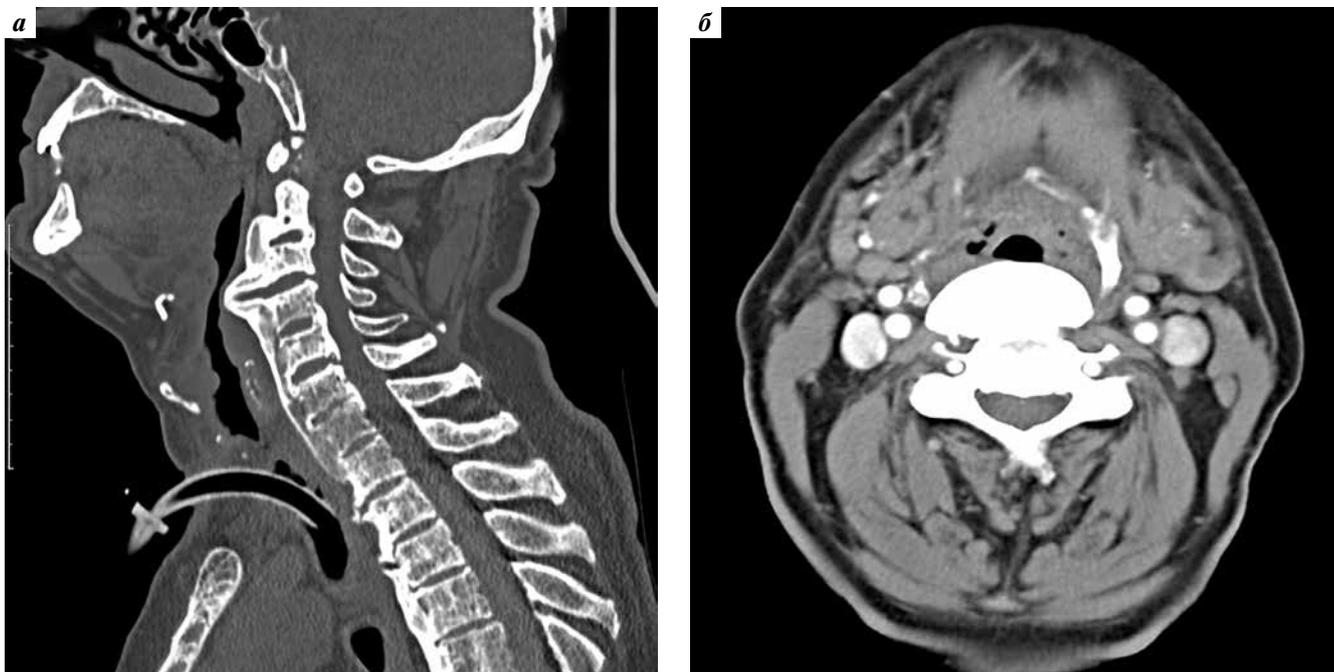


Рис. 4. Компьютерная томография шейного отдела позвоночника: а – сагиттальная реконструкция. По передней поверхности шейного и грудного отделов позвоночника визуализирован скелетный гиперостоз с формированием анкилоза, клювовидных остеофитов, максимально (на 19 мм) выступающих кпереди на уровне сегмента C_3 – C_4 ; б – аксиальный срез на уровне позвонка C_3

Fig. 4. Computer tomography of the cervical spine: a – sagittal reconstruction. On the front surface of the cervical and thoracic spine, skeletal hyperostosis with the formation of ankylosis, coracoid osteophytes, maximally (up to 19 mm) anteriorly located at the level of C_3 – C_4 ; б – axial section at the level of C_3

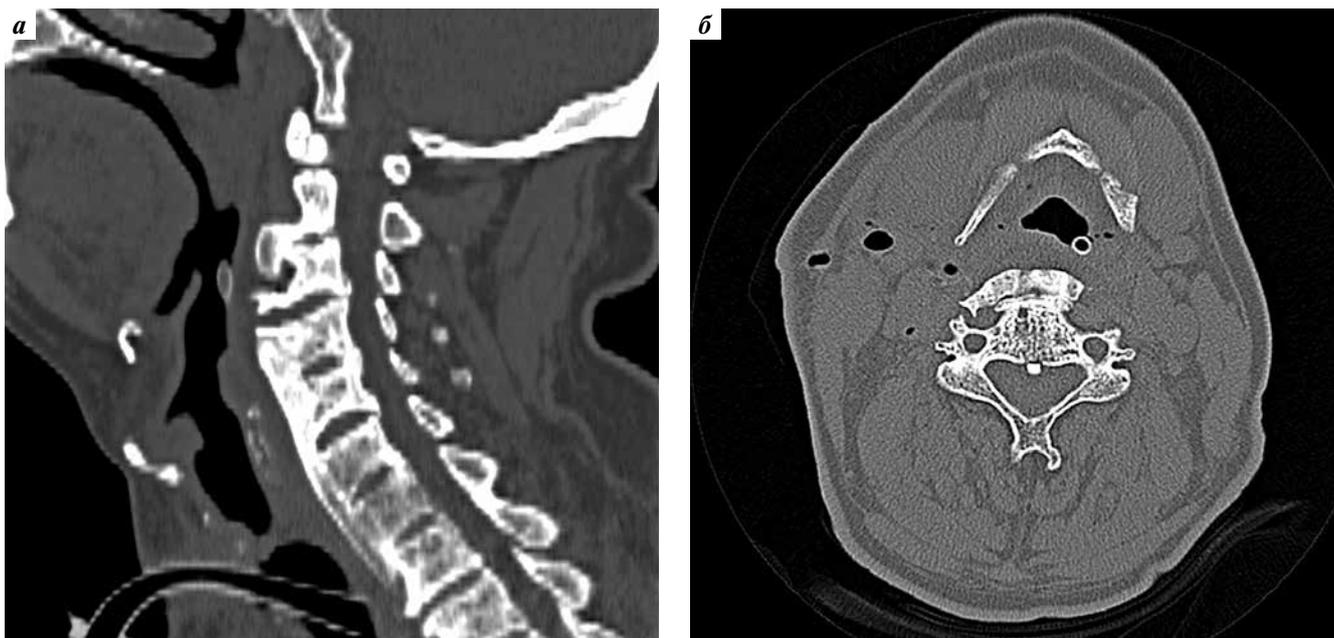


Рис. 5. Компьютерная томография шейного отдела позвоночника после удаления остеофита: а – сагиттальная реконструкция; б – аксиальный срез на уровне позвонка C_3

Fig. 5. Computer tomography of the cervical spine after the resection of C_3 – C_4 segment osteophyte: a – sagittal reconstruction; б – axial section at the level of C_3 vertebra

симпатического ствола. Трансоральный и трансфарингеальный доступы имеют преимущество в эстетическом плане, а также несут меньший риск поражения магистральных сосудов, блуждающего и возвратного нервов.

Они относительно удобнее при локализации остеофитов на уровне сегмента C_1 – C_2 . Тем не менее некоторые авторы указывают на ограниченность обзора и потенциальный риск инфицирования предпозвоночной

фасции и развития остеомиелита из-за контаминации операционного поля при этих доступах [6]. Важно не повредить пищевод при резекции остеофита через любую из перечисленных доступов.

После хирургического лечения абсолютное большинство пациентов отмечают быстрое исчезновение дисфагии, нарушений дыхания. Однако болезнь Форестье является диффузной болезнью соединительной ткани, в связи с чем часто рецидивирует. В работе К. Miyamoto и соавт. проанализированы результаты резекции остеофитов через 10 лет. Скорость роста остеофитов в зоне резекции в среднем составила 1 мм в год [7]. Ввиду этого пациент, случай лечения которого описан выше, останется под наблюдением не только по поводу онко-

логического заболевания, но и по поводу идиопатического гиперостоза.

Заключение

С проявлениями болезни Форестье могут встретиться специалисты различных направлений: отоларингологи, гастроэнтерологи, неврологи [8], торакоабдоминальные хирурги и, как показывает данное наблюдение, онкологи. В ходе дифференциальной диагностики патологию шейного отдела позвоночника также следует рассматривать как причину дисфагии, дисфонии и диспноэ. Первичная диагностика данной патологии проста и заключается в выполнении рентгенографии шейного отдела позвоночника в боковой проекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. Доступно по: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2019. 250 p. Available at: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. (In Russ.)].
2. Kuper H., Boffetta P., Adami H.O. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002;252(3):206–24. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2002.01022.x.
3. Holton K.F., Denard P.J., Yoo J.U. et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: the MrOS Study. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(2):131–8. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.001.
4. Forestier J., Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis* 1950;9(4):321–30. DOI: 10.1136/ard.9.4.321.
5. Resnick D., Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology* 1976;119(3):559–68. DOI: 10.1148/119.3.559.
6. Pulcherio J.O., Velasco C.M., Machado R.S. et al. Forestier's disease and its implications in otolaryngology: literature review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80(2):161–6. DOI: 10.5935/1808-8694.20140033.
7. Miyamoto K., Sugiyama S., Hosoe H. et al. Postsurgical recurrence of osteophytes causing dysphagia in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Eur Spine J* 2009;18(11):1652–8. DOI: 10.1007/s00586-009-1133-3.
8. Гончаров М.Ю., Прокопович В.С. Болезнь Форестье как причина вторичной дисфагии в неврологической практике. *Уральский медицинский журнал* 2017;(10):19–21. [Goncharov M.Yu., Prokopovich V.S. Forestier's disease as the cause of secondary dysphagia in neurological practice. *Uralsky meditsinsky zhurnal = Ural Medical Journal* 2017;(10):19–21. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.М. Зайцев: проведение операции, научное консультирование, научное редактирование статьи;
 А.П. Поляков: научное консультирование, научное редактирование статьи;
 М.В. Ратушный: проведение операции;
 Т.М. Кобылецкая: обзор публикаций по теме статьи;
 С.А. Кисарьев: курация больного;
 А.Л. Сугаипов: проведение операции, курация больного;
 О.Н. Кирсанова: проведение операции, курация больного, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.M. Zaytsev: surgical treatment, scientific advice, scientific editing of the article;
 A.P. Polyakov: scientific advice, scientific editing of the article;
 M.V. Ratushny: surgical treatment;
 T.M. Kobyletskaya: reviewing of publications on the article's theme;
 S.A. Kisariyev: patient management;
 A.L. Sugaipov: surgical treatment, patient management;
 O.N. Kirsanova: surgical treatment, patient management, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Зайцев / A.M. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0002-1905-9083>
 А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
 М.М. Ратушный / M.V. Ratushny: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2725>
 Т.М. Кобылецкая / T.M. Kobyletskaya: <https://orcid.org/0000-0002-7934-7917>

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.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 16.12.2019. **Принята к публикации:** 19.04.2020.
Article submitted: 16.12.2019. **Accepted for publication:** 19.04.2020.

Рак гортани у супругов, не связанных кровным родством (клинический случай)

Л.Г. Кожанов^{1,2}, А.Л. Кожанов¹, Ю.Ю. Вяльцева¹, А.В. Егорова², С.В. Чулкова²

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Леонид Григорьевич Кожанов kojanov2@mail.ru

Цель работы – описать редкий случай выявления рака гортани у супружеской пары.

Клинические наблюдения. Пациентка У., 59 лет, поступила в отделение опухолей головы и шеи в декабре 2019 г. с жалобами на охриплость. Из анамнеза известно, что в 1997 г. по поводу рака гортани (T1N0M0) прошла лучевую терапию. По результатам комплексного обследования поставлен диагноз рецидива рака гортани. Выполнена фронтолатеральная резекция гортани.

Пациент У., 67 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи в ноябре 2019 г. с диагнозом рака гортани (T3N0M0), к этому моменту был болен в течение 2 мес. Проведена расширенная фронтолатеральная резекция гортани, в послеоперационном периоде – лучевая терапия.

Обсуждение. При анализе анамнеза супругов не выявлено канцерогенных факторов: отсутствовали профессиональные вредности, пациенты не курили. Однако у обоих супругов близкие родственники страдали от онкологических заболеваний, что указывает на наследственную предрасположенность к злокачественным новообразованиям. У пациентки У. в клетках опухоли выявлен вирус папилломы человека, у ее супруга данный вирус не обнаружен, хотя при срочном гистологическом исследовании наблюдались косвенные признаки его наличия, что не исключает его элиминацию.

Заключение. В описанном клиническом случае на развитие рака гортани у супругов, не связанных кровным родством, повлияла имевшаяся у обоих наследственная предрасположенность к злокачественным новообразованиям, а также, возможно, инфицирование вирусом папилломы человека и общность социально-экономических условий.

Ключевые слова: рак гортани, супружеская пара, семейный анамнез, вирус папилломы человека

Для цитирования: Кожанов Л.Г., Кожанов А.Л., Вяльцева Ю.Ю. и др. Рак гортани у супругов, не связанных кровным родством (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2020;10(2):85–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-85-89



Laryngeal cancer in two non-consanguineous people (spouses): a case report

L.G. Kozhanov^{1,2}, A.L. Kozhanov¹, Yu. Yu. Vyaltseva¹, A.V. Egorova², S.V. Chulkova²

¹City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The objective is to report a rare case of laryngeal cancer in spouses.

Case report. A 59-year-old female patient was admitted to the Department of Head and Neck Tumors in December 2019 with complaints of hoarseness. In 1997, she had radiotherapy for T1N0M0 laryngeal cancer. After comprehensive examination, she was diagnosed with recurrent laryngeal cancer. The patient has undergone frontolateral laryngeal resection.

A 67-year-old male patient was admitted to the Department of Head and Neck Tumors in November 2019 with T3N0M0 laryngeal cancer (diagnosed 2 months before). He has undergone extended frontolateral laryngeal resection followed by radiotherapy in the postoperative period.

Discussion. Both patients had no risk factors, such as occupational hazards or smoking. However, both spouses had close relatives with cancer, what indicates their genetic predisposition to malignant tumors. The female patient was found to have human papilloma virus (HPV) in the tumor cells, whereas her spouse was HPV-negative, although rapid histology showed indirect signs of HPV, which does not exclude the elimination of HPV.

Conclusion. In this rare case of laryngeal cancer diagnosed in two non-consanguineous spouses, the disease is likely to be caused by their hereditary predisposition, HPV infection, and the fact that they lived in the same socioeconomic conditions.

Key words: laryngeal cancer, spouses, family history, human papillomavirus

For citation: Kozhanov L.G., Kozhanov A.L., Vyaltseva Yu. Yu. et al. Laryngeal cancer in two non-consanguineous people (spouses): a case report. Oпуkholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(2):85–9. (In Russ.).

Введение

Известно, что в возникновении семейных злокачественных опухолей лор-органов важную роль играют наследственная предрасположенность, инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ), факторы внешней среды обитания, вредные привычки, общность социально-экономических условий [1, 2].

В научной литературе описаны случаи наследственного рака гортани у родных братьев, сестер, отца и сына [3, 4]. Активно изучается воздействие инфекции, вызванной ВПЧ, особенно 16-го типа, на развитие плоскоклеточного рака полости рта, ротоглотки, гортани [1, 5–7]. N. Walach сообщил о возникновении рака у 46 супружеских пар, не связанных кровным родством, из них в 3 случаях супруги имели одинаковые опухоли со сходной гистологической картиной: астроцитомы, переходно-клеточный рак мочевого пузыря и аденокарциномы легкого. Автор подчеркивает возможное значение питания и загрязнения окружающей среды на развитие этих опухолей [8].

Возникновение идентичных раковых образований гортани у супругов, не связанных кровным родством, впервые описали S.F. Seneg и соавт. в 1985 г. [2]. Но в последние годы в отечественной и зарубежной литературе подобные публикации не появлялись. Приводим собственное описание подобного редкого случая.

Клиническое наблюдение 1

Больная У., 59 лет, поступила в отделение опухолей головы и шеи Городской клинической онкологической больницы № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы 10.12.2019 с жалобами на охриплость. Из анамнеза известно, что по поводу рака гортани (T1N0M0) проведена лучевая терапия по радикальной программе (суммарная очаговая доза 70 Гр) в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба в 1997 г. Находилась под наблюдением онколога. Пациентка родилась в Ростове, работала инженером, не курила. Под действием профессиональных вредностей не находилась. У матери и отца опухолевых образований не было, однако рак легкого в 2017 г. выявлен у брата, рак тела матки — у тети по отцовской линии.

В 2019 г., через 22 года после лечения, вновь появилась охриплость. При непрямой ларингоскопии и фиброларингоскопии 11.10.2019 установлено, что правая голосовая складка утолщена, шероховата, инфильтрирована на всем протяжении, гортанный желудочек сужен, подскладочный отдел свободен, подвижность гортани сохранена (рис. 1). При пальпации и ультразвуковом исследовании регионарные зоны свободны.

В ходе мультиспиральной компьютерной томографии выявлено, что правая голосовая складка утолщена, остальные элементы гортани имеют обычную структуру. Хрящевой каркас без признаков деструкции. При гистологическом исследовании биоптата верифицирован

микроочаг плоскоклеточного рака гортани. Рентгенограмма легких без патологических изменений.

Поставлен диагноз рецидива рака гортани (усT1N0M0) после дистанционной гамма-терапии в 1997 г. План лечения составлен консилиумом в составе хирурга-онколога, химиотерапевта и радиолога: рекомендовано хирургическое лечение.

Выполнена фронтолатеральная резекция гортани 12.12.2019. В ходе операции обнаружена опухоль с эндофитным ростом, занимающая правую голосовую складку с распространением на гортанный желудочек. При срочном гистологическом исследовании по 4 линиям резекции не выявлено признаков опухолевого роста.

Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением. При закрытой трахеостоме дыхание через гортань свободное.

Гистологическое заключение: фрагмент гортани частично покрыт эпителием респираторного типа с очагами дисплазии и инвазией неороговевающего рака на глубину до 0,1 см. В строме гиперплазированные слизистые железы с очагами плоскоклеточной метаплазии, дисплазия метаплазированного эпителия, хрящевая ткань с участками оссификации. Верифицирован плоскоклеточный неороговевающий рак (рис. 2).

Иммуногистохимическое исследование было проведено с использованием антител к цитокератинам 5 и 6, панцитокератину (клон AE1/AE3), p16, Ki-67. Установлено, что клетки опухолевого инфильтрата диффузно экспрессируют цитокератины 5 и 6, панцитокератин (клон AE1/AE3). Отмечена также экспрессия на клетках опухоли p16. Индекс пролиферации Ki-67 составляет 40 %.



Рис. 1. Фиброларингоскопия пациентки У. Новообразование правой голосовой складки

Fig. 1. Fiberoptic laryngoscopy of the female patient. Tumor of the right vocal fold

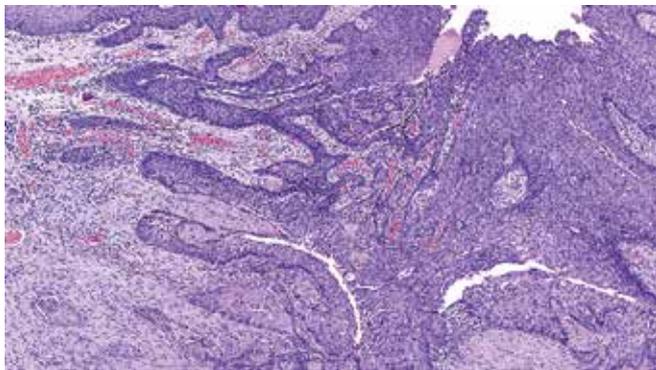


Рис. 2. Гистологическое исследование удаленного у пациентки У. новообразования гортани. Опухоль имеет строение плоскоклеточной неороговевающей карциномы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 2. Histological examination of the excised laryngeal tumor of the female patient. Nonkeratinizing squamous cell carcinoma. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

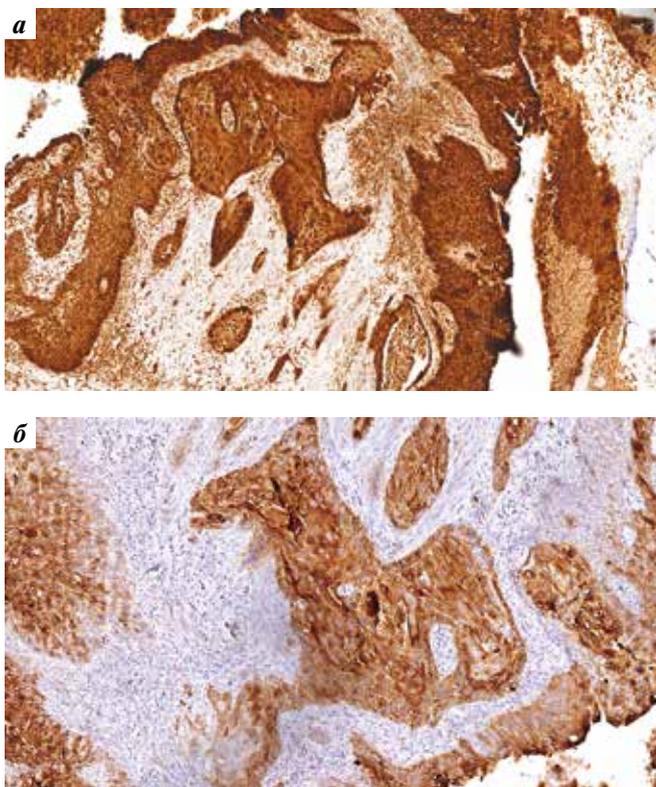


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование тканей новообразования гортани, удаленного у пациентки У.: а – яркая ядерно-цитоплазматическая реакция с антителами к p16. $\times 200$; б – яркая цитоплазматическая реакция с антителами к цитокератинам 5 и 6. $\times 200$

Fig. 3. Immunohistochemical examination of the excised laryngeal tumor of the female patient: a – pronounced nuclear-cytoplasmic reaction with anti-p16 antibodies. $\times 200$; б – pronounced cytoplasmic reaction with anti-cytokeratin 5 and 6 antibodies. $\times 200$

Обнаруженные морфологические и иммуногистохимические признаки соответствуют плоскоклеточной неороговевающей карциноме, ВПЧ-позитивной (код 8070/3 по ICD-0) (рис. 3).

Клиническое наблюдение 2

Больной У., 67 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи Городской клинической онкологической больницы № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы 25.11.2019 с жалобами на охриплость и диагнозом рака гортани (Т3N0M0). Болен в течение 2 мес, ранее обращался в поликлинику по месту жительства. Из анамнеза известно, что родился в Московской области, по профессии слесарь, не курил, действию профессиональных вредностей не подвергался. Отец пациента страдал раком пищевода, родная сестра – раком молочной железы.

При непрямой ларингоскопии и фиброларингоскопии установлено, что опухоль инфильтративно-язвенного характера занимала правую голосовую складку, гортанный желудочек, нижние отделы вестибулярной складки, переднюю комиссуру (рис. 4). Правая половина гортани неподвижна. При пальпации и по данным ультразвукового исследования регионарные зоны свободны. Гистологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак.

План лечения обсужден на консилиуме, рекомендовано комбинированное лечение, на 1-м этапе – хирургическое вмешательство.

Расширенная фронтолатеральная резекция гортани выполнена 29.11.2019. В ходе операции обнаружена инфильтративно-язвенного характера опухоль, занимающая правую голосовую и вестибулярную складки, гортанный желудочек, переднюю комиссуру с распространением на подскладочный отдел и слизистую оболочку гортанной поверхности правого черпаловидного хряща, что потребовало резекции перстневидного и черпаловидного хрящей. При срочном гистологическом исследовании по краям резекции опухолевых клеток не обнаружено; выявлены косвенные признаки ВПЧ.



Рис. 4. Фиброларингоскопия пациента У. Новообразование правой голосовой складки с распространением на переднюю комиссуру и гортанный желудочек

Fig. 4. Fiberoptic laryngoscopy of the male patient. Tumor of the right vocal fold invading the anterior commissure and laryngeal ventricle

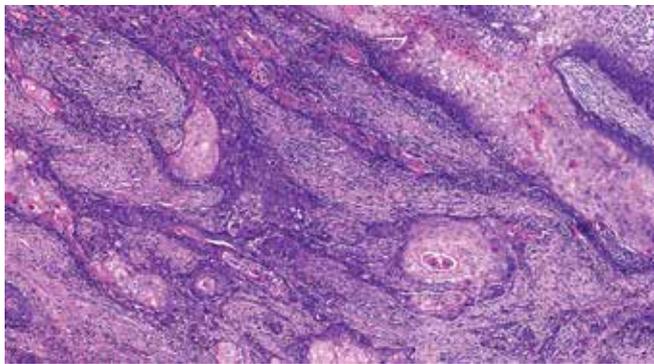


Рис. 5. Гистологическое исследование удаленного у пациента У. новообразования гортани. Опухоль имеет строение плоскоклеточной ороговевающей карциномы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 5. Histological examination of the excised laryngeal tumor of the male patient. Keratinizing squamous cell carcinoma. Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

При гистологическом исследовании удаленных тканей установлено разрастание умеренно-дифференцированного рака II степени злокачественности (G_2) с инвазией на 0,8 см в хрящевую ткань и выраженной воспалительной инфильтрацией (рис. 5).

Иммуногистохимическое исследование было проведено с использованием антител к цитокератинам 5 и 6, p16, Ki-67. Клетки опухолевого инфильтрата диффузно экспрессируют цитокератины 5 и 6. Индекс пролиферации Ki-67 составляет 40 %. Реакция с антителами к p16 отрицательная. Обнаруженные морфологические и иммуногистохимические признаки соответствуют плоскоклеточной карциноме, ВПЧ-негативной (код 8068/3 по ICD-0) (рис. 6).

В послеоперационном периоде проведена лучевая терапия (суммарная очаговая доза 46 Гр). В настоящее время признаки рецидива и метастазов отсутствуют.

Обсуждение

При анализе анамнеза супругов не выявлено канцерогенных факторов: отсутствовали профессиональные вредности, пациенты не курили. Однако кровные родственники обоих супругов страдали от онкологических заболеваний: рак легкого был выявлен у родного брата пациентки У., рак тела матки — у сестры ее отца; отец пациента У. страдал раком пищевода, а его родная сестра — раком молочной железы. Данные анамнеза указывают на наследственную предрасположенность к злокачественным новообразованиям.

При иммуногистохимическом исследовании удаленной опухоли гортани у пациентки У. выявлен вирус

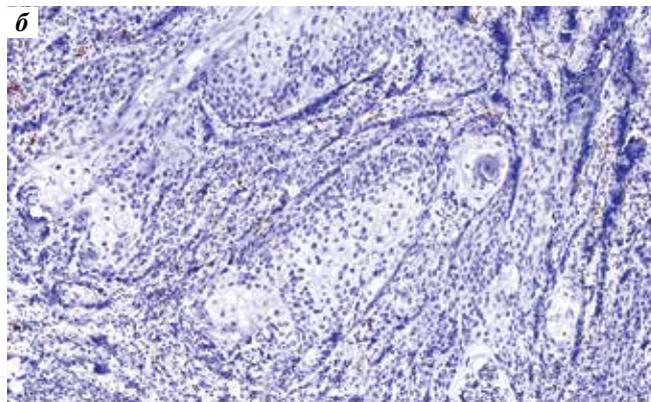
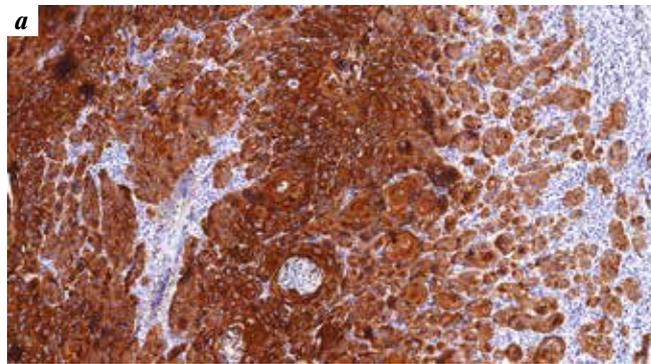


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование тканей новообразования гортани, удаленного у пациента У.: а — выраженная диффузная реакция с антителами к цитокератинам 5 и 6. $\times 200$; б — отсутствует реакция с антителами к p16. $\times 200$

Fig. 6. Immunohistochemical examination of the excised laryngeal tumor of the male patient: а — pronounced diffuse reaction with anti-cytokeratin 5 and 6 antibodies. $\times 200$; б — no reaction with anti-p16 antibodies. $\times 200$

папилломы человека, а у ее супруга при плановом исследовании удаленных тканей данный вирус не обнаружен, хотя при срочном гистологическом исследовании наблюдались косвенные признаки наличия ВПЧ, что не исключает элиминации вируса.

Заключение

Одновременное развитие рака гортани у супругов, не являющихся кровными родственниками, считается казуистикой. Рассмотрение подобных случаев может актуализировать изучение канцерогенных факторов среды. Необходимо констатировать тот факт, что на развитие рака гортани у супругов, не связанных кровным родством, повлияли, возможно, не только наследственная предрасположенность к злокачественным новообразованиям и вирус папилломы человека, но и среда обитания, социально-экономические условия.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Певзнер А.М., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Литвяков Н.В. Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи. 2019;9(2):43–52. [Pevzner A.M., Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Litvyakov N.V. Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review). Opuhkholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):43–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-43-52.
2. Sener S.F., Spiro R.H. Shah J.P. Identical laryngeal cancers in two nontwin sibling pairs: case reports and a review of the literature. J Surg Oncol 1985;29(2):118–22. DOI: 10.1002/jso.2930290210.
3. Санжаровская Н.К., Ревунова Н.В. О наследственной предрасположенности поражения злокачественными опухолями ЛОР-органов. Новости оториноларингологии и логопатологии 1995;(1):110–1. [Sanzharovskaya N.K., Revunova N.V. About hereditary predisposition of lesion by malignant tumors of ENT organs. Novosti otorinolaringologii i logopatologii = News of Otorhinolaryngology and Speech Pathology 1995;(1):110–1. (In Russ.)].
4. Foulkes W.D., Brunet J.S., Kowalski L.P. et al. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study. Int J Cancer 1995;63(6):769–73. DOI: 10.1002/ijc.2910630603.
5. Гутковская Е.А., Смолякова Р.М., Жуковец А.Г., Францкевич Т.В. Папилломавирусы человека и вирус Эпштейна–Барр при раке полости рта, ротоглотки и гортани: генетическая характеристика и частота выявления. Онкологический журнал 2012;6(1):71–4. [Gutkovskaya E.A., Smolyakova R.M., Zukovets A.G., Franckevich T.V. Man papillomaviruses and Epstein–Barr virus in cancer of the oral cavity, pharynx and larynx: genetic characteristics and incidence of determination. Onkologichesky zhurnal = Oncological Journal 2012;6(1):71–4. (In Russ.)].
6. Huang C.-G., Lee L.-A., Fang T.-J. et al. Human papillomavirus infection is not associated with laryngeal squamous cell carcinoma in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2020;53(1):79–86. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.02.002.
7. Hemminki K., Dong C., Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. Eur J Cancer Prev 2000;9(6):433–7. DOI: 10.1097/00008469-200012000-00010.
8. Walach N. Married couples and cancer. J Surg Oncol 1990;44(1):62–5. DOI: 10.1002/jso.2930440114.

Вклад авторов

Л.Г. Кожанов: предоперационная диагностика, планирование и проведение операции, написание текста статьи;

А.Л. Кожанов: хирургическое лечение, написание текста статьи;

Ю.Ю. Вяльцева: гистологическое исследование операционного материала, подготовка микрофотографий для публикации;

А.В. Егорова, С.В. Чулкова: написание текста статьи.

Authors' contributions

L.G. Kozhanov: pre-operative diagnostics, planning and conducting the operation, article writing;

A.L. Kozhanov: surgical treatment, article writing;

Yu.Yu. Vyaltseva: histological examination of surgical material, preparation of microphotographs for publication;

A.V. Egorova, S.V. Chulkova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Кожанов / L.G. Kozhanov: <https://orcid.org/0000-0003-2591-0951>

А.Л. Кожанов / A.L. Kozhanov: <https://orcid.org/0000-0002-4822-392X>

А.В. Егорова / A.V. Egorova: <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>

С.В. Чулкова / S.V. Chulkova: <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 02.02.2020. **Принята к публикации:** 09.05.2020.

Article submitted: 02.02.2020. **Accepted for publication:** 09.05.2020.

Непосредственное модифицированное протезирование при новообразовании верхней челюсти: клиническое наблюдение

Е.О. Кудасова¹, Е.В. Кочурова¹, В.Н. Николенко^{1,2}, П.А. Деменчук³, А.В. Зотов³, Т.М. Васильева⁴

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, Госпитальная пл., 3;

⁴ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»; Россия, 141701 Долгопрудный, Институтский пер., 9

Контакты: Екатерина Владимировна Кочурова evkochurova@mail.ru

Введение. Своевременная челюстно-лицевая ортопедическая помощь направлена на сокращение сроков лечения, обеспечение разобщения полости рта с полостью носа и его придаточными пазухами, орбитой, что способствует улучшению глотания, речи, дыхания и слюноотделения.

Цель работы – на клиническом примере продемонстрировать возможность применения непосредственно на операционном столе протеза из полиметилметакрилата со сверхгидрофобной модифицированной поверхностью, а также оценить состояние данного протеза в ближайшем послеоперационном периоде.

Клиническое наблюдение. У пациентки 3., 28 лет, по поводу хондросаркомы верхней челюсти справа (T2N0M0, II стадия) выполнена резекция верхней челюсти с одномоментным реконструктивно-восстановительным лечением и наложением стоматологического формирующего протеза верхней челюсти. Для придания поверхности протеза гидрофобных качеств проводили ее модификацию высокочастотной плазмой гексафторида серы. Количественный и качественный анализ состава микрофлоры на поверхности протеза осуществляли после транспортировки протеза из зуботехнической лаборатории, после воздействия высокочастотной плазмы гексафторида серы, через 3 и 7 дней после наложения протеза.

После модификации в плазме гексафторида серы контактный угол смачивания дистиллированной водой увеличился, критическое поверхностное натяжение уменьшилось по сравнению с исходным, гидрофобные свойства усилились. С поверхности протеза, полученного из зуботехнической лаборатории, высеивалась условно-патогенная микрофлора в диагностически значимом количестве. При посеве после модификации в плазме гексафторида серы штаммы микроорганизмов не выявлены, в 3-й и 7-й дни после наложения протеза обнаружен незначительный рост условно-патогенной микрофлоры. В ближайшем послеоперационном периоде (3 дня) пациентка предъявляла жалобы на болезненность и дискомфорт, которые обусловлены проведением хирургического вмешательства.

Заключение. Данный клинический пример свидетельствует о том, что сверхгидрофобная поверхность, полученная путем модификации в плазме гексафторида серы, способствует более стойкому заживлению послеоперационного дефекта.

Ключевые слова: резекционный протез, полиметилметакрилат, плазма, гидрофобные свойства

Для цитирования: Кудасова Е.О., Кочурова Е.В., Николенко В.Н. и др. Непосредственное модифицированное протезирование при новообразовании верхней челюсти: клиническое наблюдение. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):90–6.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-90-96



Immediate modified prosthodontic rehab for tumor of the maxilla: case report

E.O. Kudasova¹, E.V. Kochurova¹, V.N. Nikolenko^{1,2}, P.A. Demenchuk³, A.V. Zotov³, T.M. Vasilyeva⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

³N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defence of Russia; 3 Gospitalnaya Sq., Moscow 105229, Russia;

⁴Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9 Institutskiy Ln., Dolgoprudny 141701, Russia

Introduction. Timely maxillofacial orthopedic care is aimed at leveling the message of the oral cavity with the nasal cavity and its paranasal sinuses, orbit, helps to improve swallowing, speech, breathing and salivation.

The objective of this work is to demonstrate the possibility of application of a polymethyl methacrylate prosthesis with a superhydrophobic modified surface directly on the operating table, as well as to demonstrate the possibility of using in the shortest postoperative period.

Materials and methods. Patient Z., 28 years old, clinical diagnosis: chondrosarcoma of the upper jaw on the right, T2N0M0, stage 2. A resection of the upper jaw was proposed with simultaneous reconstructive treatment and the application of a dental resection forming denture of the upper jaw. To form a hydrophobic surface, the prosthesis was modified with a high-frequency plasma of sulfur hexafluorides. The study of the quantitative and qualitative composition of microflora on the surface of the resection forming prosthesis was carried out after transportation of the prosthesis from the dental laboratory, after processing of high-frequency plasma of sulfur hexafluoride and before applying the resection forming prosthesis, 3, 7 days after the prosthesis was applied.

Results. After modification of sulfur hexafluoride in the medium, the contact angle of contact with distilled water increased, the critical surface tension decreased compared to the initial one, and the hydrophobic properties were increased. Conditionally pathogenic microflora in a diagnostically significant amount was cultivated from the surface of the resection forming prosthesis obtained from the dental laboratory. Bacterial seeding after modification in the plasma of sulfur hexafluoride showed the absence of microflora strains; a slight increase in opportunistic microflora was obtained on days 3 and 7 after application of the prosthesis. In the immediate postoperative period (3 days), the patient complained of pain and discomfort associated with the surgical stage.

Conclusions. The presented clinical case indicate that the superhydrophobic surface modified by sulfur hexafluoride contributes to a more stable healing of the postoperative defect.

Key words: resection prosthesis, polymethyl methacrylate, plasma, hydrophobic characteristic

For citation: Kudasova E.O., Kochurova E.V., Nikolenko V.N. et al. Immediate modified prostodontic rehab for tumor of the maxilla: case report. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(2):90–6. (In Russ.).*

Введение

Стоматологическая ортопедическая реабилитация пациентов на этапе хирургического вмешательства имеет большое значение и возлагает большую ответственность на врача [1, 2]. Помимо восстановления утраченных структур и частичного восстановления их функций, резекционный формирующий протез должен быть стерильным на момент наложения, не впитывать экссудат [3, 4] и максимально сохранять свои физико-химические свойства в течение реабилитационного периода [5, 6], повышая эффективность лекарственной терапии и ускоряя реабилитацию.

Для изготовления съемных протезов применяются полимерные материалы, в том числе полиметилметакрилаты (ПММА), которые легко поддаются плазмохимической модификации. Для изменения свойств поверхности в зависимости от требований клинической ситуации используют различные вещества в качестве плазмообразующей среды [7]. По данным современной научной литературы, наибольшее значение имеет низкотемпературная газоразрядная плазма низкого давления [8, 9].

Плазмохимическая модификация не требует применения химических реагентов и является экологически чистой технологией, а также позволяет обрабатывать полимерные материалы практически любого вида и формы [10, 11]. При этом меняются только поверхностные свойства полимерного протеза, так как модификации подвергается приповерхностный слой толщиной приблизительно 10 нм [12, 13], а механические и физико-химические параметры самого протеза остаются прежними. Съемный протез из ПММА после воздействия плазмы становится стерильным и готов к использованию без какой-либо дополнительной дезинфекции [12]. Химически активные частицы плазмы кислорода, аммиака и других веществ, действуя на макромолекулы по-

лимерной поверхности, стимулируют формирование новых химических связей и различных полярных функциональных групп, в результате чего меняется смачиваемость, адгезионная способность поверхности и усиливается связывание биоактивных молекул [14]. Таким образом, используя различные плазмообразующие газы и варьируя объем реакционной смеси, можно целенаправленно изменять поверхностные свойства полимеров, придавая им гидрофильные или повышенные гидрофобные свойства в зависимости от клинической ситуации [15].

Кафедра ортопедической стоматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова совместно с лабораторией кафедры общей химии Московского физико-технического института на протяжении 4 лет проводит стоматологическую ортопедическую реабилитацию пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области. Исследование полностью соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра и одобрено комитетом по этике (протокол № 10-18 от 05.12.2018).

Поверхностные свойства полимерных протезов меняют путем воздействия низкотемпературной плазмы. Для каждой клинической ситуации мы подбираем определенные параметры плазмохимической модификации, которые способствовали бы получению максимального лечебного эффекта (патент № 714392 С1). При непосредственном протезировании, на наш взгляд, лучше себя проявляет сверхгидрофобная поверхность. Стоматологическую реабилитацию резекционными формирующими протезами с модифицированной сверхгидрофобной поверхностью прошли 43 человека. Ни в одном из случаев не было послеоперационных осложнений, а сроки восстановления были минимальными.

Таблица 1. Зубная формула пациентки до противоопухолевого лечения

Table 1. Dental formula of patient before antitumor treatment

К К	К К	О М	О М	К К	К К	К К	К К	П Ф	К К	К К	О М	О М	К К
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
О М	К К	К К	К К	—	—	—	—	—	—	К К	К К	К К	О М

Примечание. К – коронка; О – отсутствует; П – пломба.
Note. F – filling; K – crown; M – missing.

В данной работе представлен клинический пример, иллюстрирующий применение резекционного формирующего протеза из ПММА со сверхгидрофобной модифицированной поверхностью. Этот протез может быть наложен непосредственно на операционном столе и использован в ближайшем послеоперационном периоде.

Клиническое наблюдение

Пациентка 3., 28 лет, обратилась на кафедру ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова для изготовления стоматологического резекционного формирующего протеза верхней челюсти. Клинический диагноз: хондросаркома верхней челюсти справа (T2N0M0, II стадия).

Со слов пациентки, 2 года назад ей был удален эпюлис верхней челюсти, но уже через год после операции в области рубцов появилось новое образование, которое медленно увеличивалось. За специализированной помощью в отделение челюстно-лицевой хирургии пациентка обратилась лишь через 10 мес. После биопсии новообразования было рекомендовано обследование и лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии.

При обращении общее состояние удовлетворительное. Аллергологический анамнез без особенностей. Условия жизни и быта удовлетворительные. Воздействие профессиональных вредностей отрицает. Наследственность не отягощена. Туберкулез, сифилис, желтуху отрицает. Воздействие канцерогенных факторов (табакокурение, употребление алкоголя) отрицает.

Конфигурация лица не изменена. Кожные покровы обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. На вестибулярной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти от зуба 1.5 до зуба 2.4 расположено бугристое образование, безболезненное при пальпации, распространяющееся на верхнюю челюсть до уровня крыльев носа, на небе до его середины. Состояние зубов удовлетворительное (табл. 1).

Предоперационное обследование проходило по стандартному протоколу.

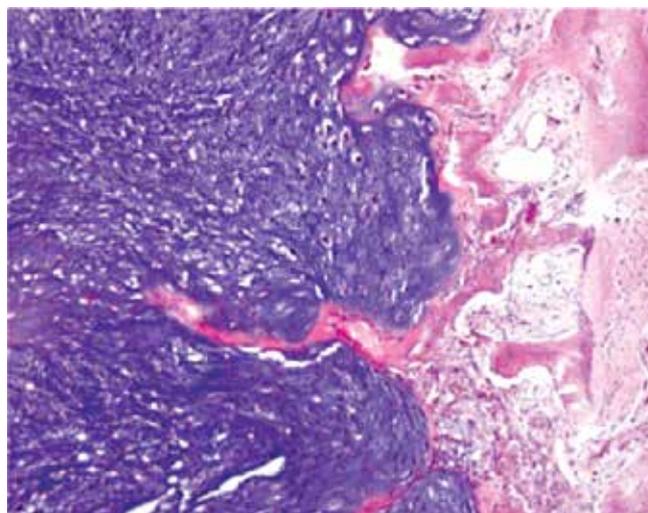


Рис. 1. Гистологическое исследование биоптата верхней челюсти. Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 50$

Fig. 1. Histological examination of the biopsy in the upper jaw. Hematoxylin and eosin staining. $\times 50$

При гистологическом исследовании выявлена инвазия хрящевой опухоли в прилежащую костную ткань (рис. 1), клинический диагноз верифицирован.

Окончательный диагноз: хондросаркома верхней челюсти справа, T2N0M0, II стадия.

Для определения объема хирургической помощи, реконструктивно-восстановительного замещения дефекта и стоматологического ортопедического восстановления целостности зубного ряда использовали компьютерную томографию (рис. 2).

Пациентке предложена резекция верхней челюсти по границе зубов 1.5–2.4 с одномоментным реконструктивно-восстановительным лечением и наложением стоматологического резекционного формирующего протеза верхней челюсти непосредственно на операционном столе.

В предоперационную стоматологическую подготовку входило изготовление резекционного формирующего протеза верхней челюсти до операционного вмешательства для наложения непосредственно на операционном столе. После получения оттисков верхней и нижней челюстей изготавливали стандартные гипсовые модели. Затем их фиксировали в окклюдаторе в положении центральной

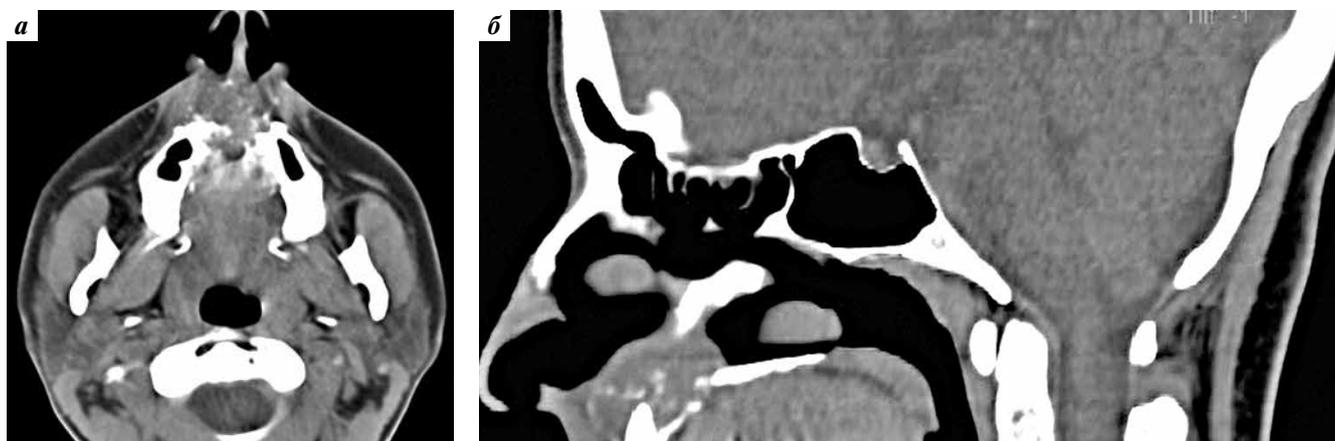


Рис. 2. Компьютерная томография верхней челюсти пациентки З. до основного лечения. Хондросаркома: а – трансверсальная плоскость; б – сагиттальная плоскость

Fig. 2. Computed tomography of the upper jaw of patient Z. before the main treatment. Chondrosarcoma: а – transversal plane; б – the sagittal plane

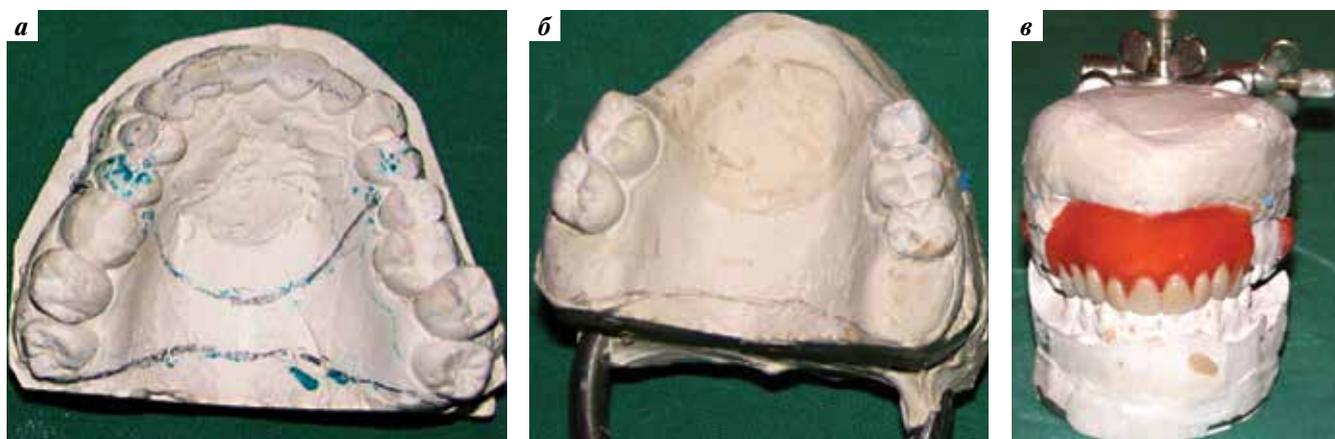


Рис. 3. Диагностические модели верхней челюсти: а – границы фантомной резекции; б – состояние после фантомной резекции; в – восковое восстановление зубного ряда верхней челюсти в центральной окклюзии

Fig. 3. Diagnostic models of the upper jaw: а – borders of phantom resection; б – after phantom resection; в – waxing of the teeth of the upper jaw in the central occlusion

окклюзии по клиничко-анатомическим ориентирам пациента (рис. 3).

Для восстановления зубного ряда использовали гарнитуру Ivocryl (Ivoclar Vivadent AG, Лихтенштейн), цвет А2, базисную пластмассу Villacryl H Plus (Zhermarpol, Польша).

Особенностью данной методики является то, что фантомную резекцию проводили на модели, уже фиксированной в окклюдаторе. Именно такой порядок клиничко-лабораторных этапов позволял избежать назначения дополнительных визитов для определения физиологической высоты нижней трети лицевого скелета пациента. Фантомную резекцию выполняли согласно плану операции.

План операции включал удаление зубов 1.5 и 2.4, резекцию верхней челюсти с опухолью, замещение дефекта слизистой оболочки верхней губы и вестибулярной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти свободным кожным трансплантатом, взятым с внутренней поверхности правого плеча, замещение дефекта верхней челюсти резекционным формирующим протезом

из ПММА с сверхгидрофобной модифицированной поверхностью.

Модификацию поверхности протеза в плазме гексафторида серы проводили в лаборатории кафедры общей химии Московского физико-технического института (рис. 4). Для модификации поверхности протеза из ПММА (патент № 714392 С1) использовали плазмохимический высокочастотный генератор Genesis GHW-12 (MKS Instruments, Великобритания) (13,6 МГц) номинальной мощностью 200 Вт.

После модификации протез помещали в самоклеящийся упаковочный материал для стерилизованных изделий медицинского назначения («ВИНИР», Россия). Затем запаянный пакет с протезом передавали хирургу. Модификация проводилась за 3 дня до операции.

После хирургического и реконструктивно-восстановительного этапа дефект зубного ряда верхней челюсти замещен резекционным формирующим акриловым протезом с усиленной гидрофобной поверхностью (рис. 5)

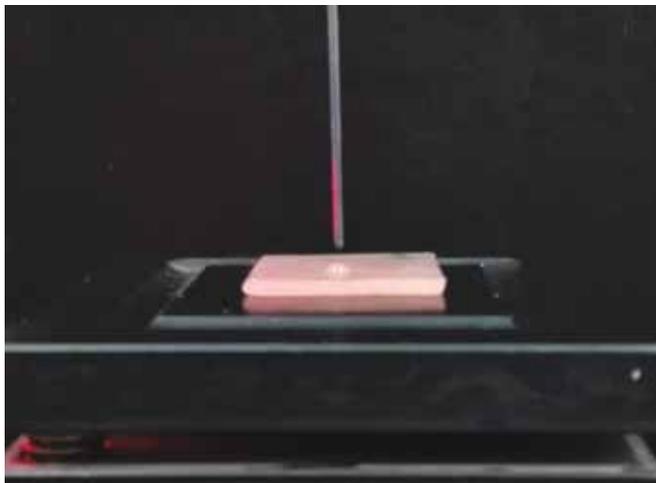


Рис. 4. Обработка резекционного формирующего протеза гексафторидом серы в высокочастотном генераторе под давлением 3 мм рт. ст.

Fig. 4. Processing of the resection forming prosthesis in the radio frequency generator with sulfur hexafluoride, pressure 3 mm Hg



Рис. 5. Припасовка и наложение стерильного модифицированного протеза из полиметилметакрилата на раневую поверхность непосредственно на операционном столе

Fig. 5. Fitting and applying a sterile modified prosthesis of polymethyl methacrylate to the wound surface directly on the operating table

непосредственно на операционном столе. Полость верхнечелюстных пазух заполнена марлевыми йодоформными турундами.

Послеоперационную рану внутри границ протезного ложа оценивали через 3 и 7 дней после непосредственного наложения протеза. В ближайшем послеоперационном периоде (3 дня) пациентка предъявляла жалобы на болезненность и дискомфорт, которые связаны с проведением



Рис. 6. Состояние пациентки через 3 дня после хирургического лечения

Fig. 6. Condition of patient 3 days after the surgical treatment

хирургического вмешательства. В состоянии внутренних органов отрицательной динамики не было. Раны губы и носогубных складок не имели признаков воспаления, раны во рту зажили первичным натяжением, без гнойного отделяемого. Раневая поверхность была умеренно покрыта фибриновым налетом, наблюдался незначительный отек мягких тканей по периметру протезного поля (рис. 6). Со слов пациентки, резекционный формирующий протез способствовал частичному восстановлению жевательной и эстетической функций.

При осмотре через 7 дней после операции состояние пациентки оставалось удовлетворительным, продолжалось заживление раневой поверхности протезного поля.

Обсуждение

Поверхностные свойства модифицированной поверхности протеза оценивали по величине контактного угла смачивания дистиллированной водой и свободной поверхностной энергии. Краевой угол измеряли методом падающей капли на оптическом приборе CAM101 (KSV Instruments LTD, Финляндия), поверхностную энергию вычисляли по методу Owens–Wendt [16].

После модификации в среде гексафторида серы контактный угол смачивания по дистиллированной воде увеличился до 125° (постполимеризационный составлял 74°). Критическое поверхностное натяжение снизилось до 10,05 мДж/м² (постполимеризационное — 44,4 мДж/м²). Таким образом, исходные гидрофобные свойства были усилены.

Для исследования количественного и качественного состава микрофлоры на поверхности резекционного формирующего протеза проводили забор биологического материала стандартным способом непосредственно после транспортировки протеза из зуботехнической лаборатории, сразу после обработки в плазме высокочастотного разряда, генерированного при пониженном

Таблица 2. Анализ микрофлоры поверхности протеза, КОЕ/тамп

Table 2. Analysis of microflora of the prosthesis surface, CFU/Tamp

Микроорганизм Microorganism	До обработки в плазме гексафторида серы Prior to exposure to the plasma of sulfur hexafluoride	После обработки After exposure		
		До операции Before surgery	Через 3 дня после операции 3 days postoperatively	Через 7 дней после операции 7 days postoperatively
<i>Streptococcus viridans</i>	—	—	102	105
<i>Streptococcus epidermidis</i>	10	—	—	—
<i>Escherichia coli</i>	—	—	102	107
<i>Candida albicans</i>	—	—	102	105*
<i>Candida glabrata</i>	—	—	102	102
<i>Citrobacter freundii</i>	—	—	102	107
<i>Acinetobacter junii</i>	107	—	105	105

*Повышенное значение по сравнению с общепринятыми референтными значениями для полости рта.

*Increased value compared to the generally accepted reference values for the oral cavity.

давлении в среде гексафторида серы, через 3 и 7 дней после наложения протеза. Для транспортировки биологического материала в лабораторию для бактериологического анализа использовали пробирки с питательной средой и ершиком. При анализе микрофлоры учитывали общую обсемененность, количество и видовой состав.

В образцах с поверхности протеза, полученного из зуботехнической лаборатории, была культивирована условно-патогенная микрофлора (*Streptococcus epidermidis*, *Acinetobacter junii*) в диагностически значимом количестве (табл. 2). На наш взгляд, данные штаммы могли попасть на поверхность протеза только с кожи рук технического или медицинского персонала. В образцах, полученных с поверхности протеза после модификации в плазме гексафторида серы, при посеве не выявлены штаммы микроорганизмов, в том числе обнаруженных до обработки в плазме, что подтверждает стерилизующий эффект плазмы [12]. Сверхгидрофобная поверхность после обработки в плазме

гексафторида серы представляет собой плохую среду для роста микрофлоры благодаря созданной гидрофобной мембране со сниженной адгезионной способностью на полимерной поверхности резекционного формирующего протеза, в связи с чем на 3-й и 7-й дни после наложения протеза был выявлен лишь незначительный рост условно-патогенной микрофлоры (см. табл. 2).

Заключение

Опыт применения полимерных резекционных формирующих протезов с модифицированной под воздействием низкотемпературной плазмы поверхностью свидетельствует о том, что такая модификация делает поверхность сверхгидрофобной и стерильной. Это позволяет добиться необходимого клинического эффекта без повышения токсичности химического состава материала. Дальнейшее проведение клинических исследований обеспечит достоверную оценку эффективности и безопасности данного метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткаченко Г.А., Подвызников С.О., Мудунов А.М. и др. Психологический дистресс у онкологических больных после ларингэктомии. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):104–10. [Tkachenko G.A., Podvyaznikov S.O., Mudunov A.M. et al. Psychological distress in cancer patients after laryngectomy. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(1): 104–10. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-104-110.
2. Степанова А.М., Петрова Т.А., Ткаченко Г.А., Подвызников С.О. Логопедическая реабилитация больных после хирургического лечения злокачественных опухолей орофарингеальной зоны. Опухоли головы и шеи 2018;8(1):73–6. [Stepanova A.M., Petrova T.A., Tkachenko G.A., Podvyaznikov S.O. Logopedic rehabilitation of patients after surgical treatment of malignant tumors of the oropharyngeal zone. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(1):73–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-1-73-76.
3. Быков И.М., Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Лапина Н.В. Радионуклеиновые изменения слюноотделения у пациентов со злокачественными

- новообразованиями челюстно-лицевой области. *Стоматология* 2018;97(1):67–70. [Bykov I.M., Izhnina E.V., Kochurova E.V., Lapina N.V. Radiation-associated changes in salivation of patients with cancer of maxillofacial region. *Stomatologiya = Stomatology* 2018;97(1):67–70. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat201897167-70.
4. Hernando J., Geijo D., Leizaola-Cardesa I.O. et al. Reconstruction of liposarcoma resection defect with a made-to-measure polyethylene prosthesis using three-dimensional digital technology. *J Craniofac Surg* 2018;29(1):e16–7. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004013.
5. Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Estimation of expression of oral fluid biomarkers in the diagnosis of pretumor diseases of oral mucosa. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2017;163(1):87–91. DOI: 10.1007/s10517-017-3744-8.
6. Рыбкин В.В. Низкотемпературная плазма как инструмент модификации поверхности полимерных материалов. *Соросовский образовательный журнал* 2000;6(3):58–63. [Rybkin V.V. Low-temperature plasma as a tool for modification of polymeric materials. *Soros Educational Journal* 2000;6(3):58–63. (In Russ.)].
7. Vasilieva T., Hein A.M., Vargin A. et al. The effect of polymeric denture modified in low-temperature glow discharge on human oral mucosa: clinical case. *Clin Plasma Med* 2018;9:1–5. DOI: 10.1016/j.cpm.2017.10.002.
8. Abourayana H.M., Dowling D.P. Plasma processing for tailoring the surface properties of polymers. In: *Surface Energy*. Ed. by M. Aliofkhaezai. Rijeka: InTech, 2015. Pp. 123–152. DOI: 10.5772/60927.
9. Bartis E.A.J., Knoll A.J., Luan P. et al. On the interaction of cold atmospheric pressure plasma with surfaces of biomolecules and model polymers. *Plasma Chemistry Plasma Processing* 2016;36(1):121–49. DOI: 10.1007/s11090-015-9673-2.
10. Vasanthakumari P., Khosravi Z., Sai V.V.R., Klages C.-P. PMMA surface functionalization using atmospheric pressure plasma for development of plasmonically active polymer optical fiber probes. *Plasma Chemistry Plasma Processing* 2016;36(4):1067–83. DOI: 10.1007/s11090-016-9717-2.
11. Gilliam M., Farhat S., Zand A. et al. Atmospheric plasma surface modification of PMMA and PP micro-particles. *Plasma Processes Polymers* 2014;11(11):1037–43. DOI: 10.1002/ppap.201300087.
12. Liu K., Yao X., Jiang L. Recent developments in bio-inspired special wettability. *Chemical Society Reviews* 2010;39(8):3240–55. DOI: 10.1039/b917112f.
13. Sadeghi I., Aroujalian A., Raisi A., Dabir B. Surface modification of polyethersulfone ultrafiltration membranes by corona air plasma for separation of oil/water emulsions. *J Membrane Sci* 2013;(430):24–36. DOI: 10.1016/j.memsci.2012.11.051.
14. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Кудасова Е.О. Особенности синтетической деятельности коры головного мозга при определении адаптивности у пациентов при полном отсутствии зубов. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2019;14(2):356–9. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Kudasova E.O. Peculiarities of cerebral cortex synthetic activity at determination of adaptive ability in patients with completely absent dentition. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus* 2019;14(2):356–9. (In Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14087.
15. Ali R., Altaie A., Nattress B. Rehabilitation of oncology patients with hard palate defects. Part 2: Principles of obturator design. *Dent Update* 2015;42(5):428–34. DOI: 10.12968/denu.2015.42.5.428.
16. Owens D.K., Wëndt R.C. Estimation of the surface free energy of polymers. *J Applied Polymer Sci* 1969;13(8):1741–7. DOI: 10.1002/app.1969.0701130815.

Вклад авторов

Е.В. Кудасова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
П.А. Деменчук, А.В. Зотов, Т.М. Васильева: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.O. Kudasova: reviewing of publications on the article's theme, article writing;
E.V. Kochurova, V.N. Nikolenko: developing the research design, article writing;
P.A. Demenchuk, A.V. Zotov, T.M. Vasilyeva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Кудасова / E.O. Kudasova: <https://orcid.org/0000-0002-2603-3834>
Е.В. Кочурова / E.V. Kochurova: <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>
В.Н. Николенко / V.N. Nikolenko: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>
П.А. Деменчук / P.A. Demenchuk: <https://orcid.org/0000-0003-0395-681X>
А.В. Зотов / A.V. Zotov: <https://orcid.org/0000-0002-0885-2684>
Т.М. Васильева / T.M. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0001-6103-6195>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено на средства гранта Президента РФ для молодых ученых – докторов наук № МД-36.2020.7.

Financing. The study was funded by the Russian Federation President Grant for young scientists – doctors of sciences No. MD-36.2020.7.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 19.02.2020. **Принята к публикации:** 10.06.2020.

Article submitted: 19.02.2020. **Accepted for publication:** 10.06.2020.

Метастатическое поражение головного мозга при раке пищевода: клинический случай

Н.В. Севян^{1,2}, А.Х. Бекяшев², Е.В. Прозоренко¹, Н.А. Козлов², Д.Р. Насхлеташвили², В.Б. Карахан², Т.Г. Гаспарян², Д.Е. Автомонов¹, Е.А. Богуш^{1,2}, В.Ю. Кирсанов¹, В.В. Верещак², О.А. Малихова^{2,3}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Надежда Вагаришаконна Севян hope-sev@yandex.ru

Рак пищевода распространяется локально через кровеносную и лимфатическую системы и крайне редко метастазирует в головной мозг. Появление интракраниальных метастазов является отсроченным нежелательным явлением и признаком неблагоприятного прогноза. В данной работе представлен клинический случай рака пищевода с метастатическим поражением головного мозга, комплексное лечение которого обеспечило хороший контроль над заболеванием и отсутствие рецидивов в течение длительного срока.

Ключевые слова: рак пищевода, интракраниальные метастазы, плоскоклеточный рак, метастатический рак пищевода

Для цитирования: Севян Н.В., Бекяшев А.Х., Прозоренко Е.В. и др. Метастатическое поражение головного мозга при раке пищевода: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):97–100.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-97-100



Brain metastases from esophageal cancer: a case-report

N. V. Sevian^{1,2}, A. Kh. Bekyashev², E. V. Prozorenko¹, N. A. Kozlov², D. R. Naskhletashvili², V. B. Karakhan², T. G. Gasparyan², D. E. Avtomonov¹, E. A. Bogush^{1,2}, V. Yu. Kirsanov¹, V. V. Vereshchak², O. A. Malikhova^{2,3}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Esophageal cancer spreads locally via the circulatory and lymphatic systems and can, extremely rarely, form brain metastases. The development of intracranial metastases is a long-term adverse event indicating poor prognosis. In this paper, we present a case of esophageal cancer with a brain metastasis in a patient who received combination therapy and demonstrated long-term progression-free survival.

Key words: esophageal cancer, intracranial metastases, squamous cell carcinoma, metastatic esophageal cancer

For citation: Sevian N. V., Bekyashev A. Kh., Prozorenko E. V. et al. Brain metastases from esophageal cancer: a case-report. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(2):97–100. (In Russ.).

Введение

В мире ежегодно регистрируется 455,8 тыс. новых случаев рака пищевода и 400,2 тыс. смертей от него. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями на долю рака пищевода приходится 1,4 %. С 2010 по 2015 г. в России количество вновь выявленных случаев рака пищевода выросло на 10,4 % среди мужчин и на 2,1 % среди женщин. В 2015 г. от

рака пищевода в России умерли 6958 человек. Среди умерших от онкологических заболеваний доля мужчин и женщин, умерших от рака пищевода, составила соответственно 5,5 и 1,1 % [1].

Наиболее часто рак пищевода метастазирует в регионарные лимфатические узлы. Отдаленные гематогенные метастазы чаще возникают в легких, костях скелета и почках. При локализации опухоли в нижней

трети пищевода очаги поражения чаще обнаруживают в печени [2, 3].

Метастазирование в головной мозг при раке пищевода встречается крайне редко: в мировой научной литературе описаны лишь отдельные случаи [4–7]. Церебральные метастазы обычно наблюдаются на поздних стадиях заболевания и имеют неблагоприятный прогноз. По данным разных авторов, частота метастазирования в головной мозг при раке пищевода составляет от 0,33 до 1,7 % [8–10].

В данной статье описан редкий случай метастатического поражения головного мозга при раке пищевода. Представлены клиничко-рентгенологические, эндоскопические и морфологические данные о состоянии пациента и результаты комплексного лечения.

Клиническое наблюдение

Мужчина, 61 года, с диагнозом плоскоклеточного рака шейного и грудного отделов пищевода, прошел комбинированное лечение в 2012 г.

При эндоскопическом исследовании была визуализирована циркулярно распространяющаяся опухолевая инфильтрация пищевода, выраженно деформирующая его просвет на этом уровне (рис. 1). Гистологическое заключение: высокодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода.

В рамках комбинированного лечения первичной опухоли пациент прошел 3 курса химиотерапии по схеме: паклитаксел в дозе 175 мг/м² (325 мг) внутривенно в 1-й день + цисплатин в дозе 75 мг/м² (140 мг) внутривенно в 1-й день + капецитабин в дозе 1800 мг/м² (3500 мг/сут) внутрь в 1–14-й дни.

По результатам контрольного эндоскопического исследования констатирован полный клинический эффект (рис. 2). Затем была проведена лучевая терапия (облучение области пищевода, лимфатических узлов средостения, шейно-надключичных лимфатических узлов; разовая



Рис. 1. Эндоскопическое исследование. Опухоль пищевода

Fig. 1. Endoscopy. Tumor of the esophagus



Рис. 2. Эндоскопическое исследование после химиотерапии. Полный регресс опухоли пищевода

Fig. 2. Endoscopy after chemotherapy. Complete regression of esophageal tumor

очаговая доза (РОД) 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 46 Гр (+14 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией по схеме: паклитаксел в дозе 50 мг/м² (100 мг) внутривенно + карбоплатин АУС 2 (250 мг) внутривенно еженедельно. В течение 8 мес длилась ремиссия заболевания.

Прогрессирование заболевания зарегистрировано в 2013 г. В январе 2013 г. у пациента появились жалобы на интенсивную головную боль, головокружение, шаткость при ходьбе. При неврологическом осмотре выявлена мозжечковая атаксия, нарушения координации. При магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением обнаружен метастаз в левой гемисфере мозжечка размерами 25 x 30 мм, который оказался солитарным (рис. 3а).

На фоне терапии дексаметазоном неврологическая симптоматика частично регрессировала. Пациенту была выполнена резекционная субокципитальная краниотомия с микрохирургическим блоковым удалением метастаза из левой гемисферы мозжечка (рис. 3б). Гистологическое заключение: метастаз высокодифференцированного плоскоклеточного рака (рис. 4).

В послеоперационном периоде проведено облучение всего головного мозга (РОД 2,5 Гр, СОД 37,5 Гр) и ложа удаленного метастаза (РОД 5 Гр, СОД 15 Гр), а также 6 курсов химиотерапии по схеме: капецитабин в дозе 2000 мг/м² (3500 мг/сут) внутрь в 1–14-й дни. Продолжительность жизни пациента после проведенного лечения составила 69 мес.

Обсуждение

Метастазы в головном мозге считаются серьезным осложнением при прогрессировании злокачественных новообразований. Для большинства пациентов лечение церебральных метастазов является паллиативной мерой, потому что прогрессирование носит и экстрацеребральный характер. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на улучшение результатов

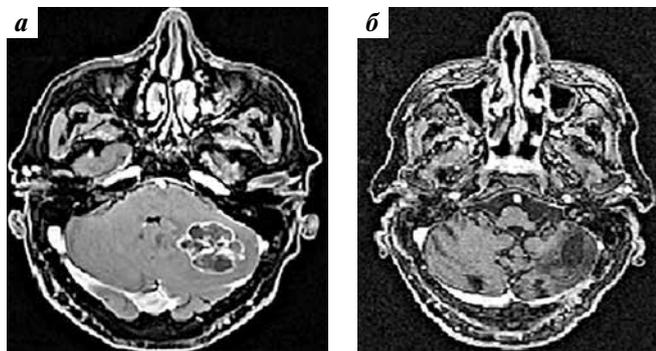


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием в режиме T1, аксиальные проекции: а – метастаз кистозно-солидной структуры в левой гемисфере мозжечка с компрессией IV желудочка; б – послеоперационная полость

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain, contrast enhancement, T1 weighted images, axial projections: а – metastasis of the cystic solid structure in the left hemisphere of the cerebellum with compression of the IV ventricle; б – postoperative cavity

лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга, продолжительность жизни данной категории больных в большинстве случаев остается низкой. Возможно, причина заключается в том, что из-за редкости метастазирования рака пищевода в мозг невозможно набрать достаточно большую группу пациентов для проведения крупного многоцентрового исследования. В научной литературе анализируется эффективность тех или иных методов лечения на основе данных о немногочисленных, а иногда и единичных случаях. Некоторые авторы применяли комбинацию различных методов, таких как хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией или химиотерапией в сочетании с лучевой терапией [11]. Имеются и публика-

ции о положительных результатах стереотаксического радиохирургического вмешательства по поводу церебральных метастазов рака пищевода, однолетняя выживаемость составила 19 % [12].

В описанном в данной статье случае лечение оказалось эффективным не только в отношении первичной опухоли, но и в отношении метастаза в головном мозге и позволило добиться длительной ремиссии уже после его появления. Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на существующие стереотипы о неблагоприятном прогнозе при метастатическом поражении головного мозга, необходимо помнить о том, что среди пациентов с интракраниальными метастазами все-таки находятся и те, которым необходимо активное комплексное или комбинированное, а не симптоматическое лечение. При достижении локального контроля над метастазом в головном мозге можно значительно увеличить продолжительность жизни отдельных пациентов.

Заключение

Если рассматривать методы лечения пациентов с церебральными метастазами различных опухолей, в том числе и редко метастазирующих в головной мозг, предпочтительным остается комплексный подход, включающий резекцию церебрального очага с целью устранения неврологического дефицита и дальнейшую химиолучевую терапию с целью профилактики рецидива. Комплексный и комбинированный методы могут принести хорошие результаты при лечении отдельных пациентов, в том числе больных раком пищевода, в случае достижения эффективного локального контроля над метастазами в головном мозге.

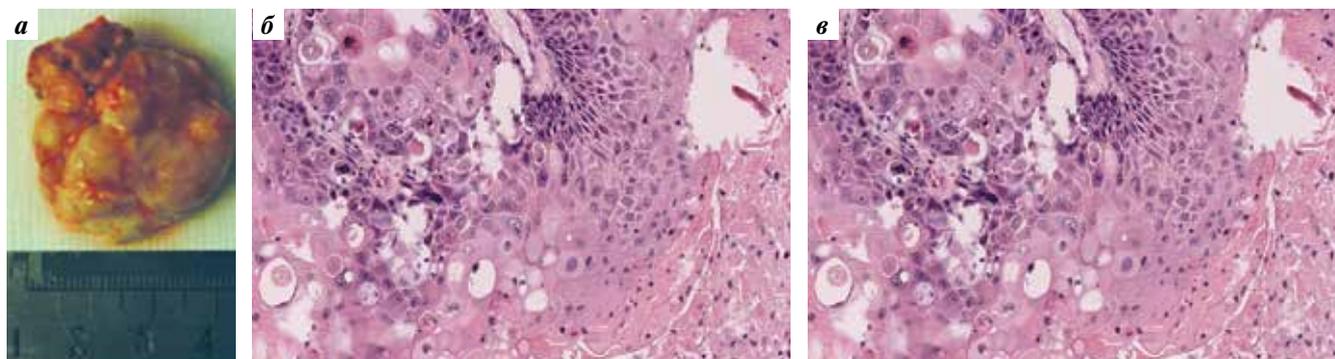


Рис. 4. Морфологическое исследование удаленного метастаза: а – макропрепарат представлен опухолевым узлом размерами 30 × 20 × 30 мм с бугристой поверхностью; б – микроскопия. Фрагменты полушария мозжечка с экспансивно растущим метастазом плоскоклеточного ороговевающего рака (центральная и левая нижняя части снимка). Признаки лечебного патоморфоза опухоли не обнаружены. Окраска гематоксилином и эозином. ×50; в – микроскопия. Клетки опухоли демонстрируют типичные для плоскоклеточного рака цитоморфологические признаки: межклеточные мостики, обильную эозинофильную цитоплазму и орогование. Отмечается высокая митотическая активность и формирование обильных роговых масс (правая часть снимка). Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Fig. 4. Morphological study of remote metastasis: а – gross specimen, a 30 × 20 × 30 mm tumor node with a bumpy surface; б – microscopy. Fragments of the cerebellum hemisphere with an expansively growing metastasis of squamous cell keratinizing cancer (central and lower left parts of the image). Signs of therapeutic pathomorphosis of the tumor were not found. Stained with hematoxylin and eosin. ×50; в – microscopy. Tumor cells show typical cytomorphological signs for squamous cell cancer: intercellular bridges, abundant eosinophilic cytoplasm and keratinization. There is a high mitotic activity and the formation of abundant horn masses (right part of the image). Stained with hematoxylin and eosin. ×200

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Сибирский онкологический журнал 2017;16(3):5–11. [Axel E.M. Gastrointestinal cancer statistics. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;16(3):5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11.
2. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. Учебник для студентов медицинских вузов. М.: Гэотар-Медиа, 2007. 560 с. [Chissov V.I., Daryalova S.L. Oncology. Textbook for medical students. Moscow: Geotar-Media, 2007. 560 p. (In Russ.)].
3. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б. Клиническая онкология. Избранные лекции. М.: Гэотар-Медиа, 2014. 496 с. [Velsher L.Z., Polyakov B.I., Peterson S.B. Clinical oncology. Selected lectures. Moscow: Geotar-Media, 2014. 496 p. (In Russ.)].
4. Smith R.S., Miller R.C. Incidence of brain metastasis in patients with esophageal carcinoma. World J Gastroenterol 2011;17(19):2407–10. DOI: 10.3748/wjg.v17.i19.2407.
5. Agrawal R., Shukla P., Shukla V., Chauhan A. Brain metastasis from esophageal carcinoma. J Cancer Res Ther 2009;5(2):137–9. DOI: 10.4103/0973-1482.52785.
6. Ogawa K., Toita T., Sueyama H. et al. Brain metastases from esophageal carcinoma: natural history, prognostic factors, and outcome. Cancer 2002;94(3):759–64. DOI: 10.1002/cncr.10271.
7. Pavlidis N., Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(3):271–8. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.09.005.
8. Almasi S., Bashashati M., Rezaei N., Markazi-Moghaddam N. Brain metastasis from esophageal carcinoma. Neurol India 2004;52(4):492–3.
9. Song Z., Lin B., Shao L., Zhang Y. Brain metastases from esophageal cancer: clinical review of 26 cases. World Neurosurg 2014;81(1):131–5. DOI: org/10.1016/j.wneu.2013.02.058.
10. Spallone A., Izzo C. Esophageal cancer presenting as a brain metastasis: a case report. Oncol Lett 2013;6(3):722–4. DOI: org/10.3892/ol.2013.1436.
11. Kesler K.A., Hammoud Z.T., Helft P.R. et al. Long-term survival after excision of a solitary esophageal cancer brain metastasis. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131(2):497–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.041.
12. Hasegawa T., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from gastrointestinal tract cancer. Surg Neurol 2003;60(6):506–14. DOI: 10.1016/S0090-3019(03)00356-2.

Вклад авторов

Н.В. Севян: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 А.Х. Бекяшев: анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
 Е.В. Прозоренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Н.А. Козлов: подготовка заключений по результатам исследований;
 Д.Р. Насхлеташвили, В.Б. Карахан: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
 Т.Г. Гаспарян, Е.А. Богущ, В.Ю. Кирсанов, О.А. Малихова: обзор публикаций по теме статьи;
 Д.Е. Автомонов: разработка дизайна исследования;
 В.В. Верещак: подготовка заключений по результатам исследований, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.V. Sevyan: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 A.Kh. Bekyashev: analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
 E.V. Prozorenko: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 N.A. Kozlov: preparation of conclusions on the results of examinations;
 D.R. Naskhletashvili, V.B. Karakhan: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
 T.G. Gasparyan, E.A. Bogush, V.Yu. Kirsanov, O.A. Malikhova: reviewing of publications on the article's theme;
 D.E. Avtomonov: developing the research design;
 V.V. Vereshchak: preparation of conclusions on the results of examinations, reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Севян / N.V. Sevyan: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>
 Д.Р. Насхлеташвили / D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>
 В.Б. Карахан / V.B. Karakhan: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>
 Е.В. Прозоренко / E.V. Prozorenko: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>
 Д.Е. Автомонов / D.E. Avtomonov: <https://orcid.org/0000-0002-0147-8554>
 В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>
 Е.А. Богущ / E.A. Bogush: <https://orcid.org/0000-0001-5601-3669>
 О.А. Малихова / O.A. Malikhova: <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>
 В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>

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.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 16.04.2019. **Принята к публикации:** 19.06.2020.

Article submitted: 16.04.2019. **Accepted for publication:** 19.06.2020.