

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



ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Комплексное лечение костных
метастазов папиллярного рака
щитовидной железы*

Рак паращитовидной железы

*Современные возможности
иммунотерапии плоскоклеточного
рака головы и шеи*

3

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 им. акад. А.И. Савицкого 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 опухолей головы и шеи «Клинический госпиталь Лапино», президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

3

ТОМ 10
'20

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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. № 3. 1–124.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 82408
Сдано в печать: 22.10.2020.

Отпечатано в типографии
ООО «Медиакопир». 127273,
Москва, Сигнальный проезд, 19
Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Брауншвейг Тиль, к.м.н., заведующий отделением, Институт патологии клиники Университета RWTH (Аахен, Германия)
Чойзионов Евгений Лхампуренович, 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)

Пустынский 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)

Каракхан 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 статьи

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 подписными 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 подписной 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.



Russian Society
of HEAD
AND NECK
TUMORS
specialists

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 Acad. A.I. Savitsky 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 Head and Neck Tumors of Lapino Clinical Hospital, President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Nashkhetashvili 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)

3 VOL. 10
'20

FOUNDED IN 2009

Founder:
PH "ABV-Press"

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
(PII No. FC 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. 3. 1–124

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

Submitted: 22.10.2020.

Printed at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.

2000 copies. Free distribution.
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)

Poliaikov Andrey P., MD, PhD, Head of the Department of Microsurgery of P.A. Herten 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. Herten 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. Kolomiychenko 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

<i>А.П. Поляков, П.О. Румянцев, П.А. Никифорович, А.В. Мордовский, Е.А. Чистякова</i> Современные возможности комплексного подхода к терапии костных метастазов рака щитовидной железы	12
<i>Н.В. Северская, А.А. Ильин, И.В. Чеботарева, Н.В. Желонкина, В.В. Польшин, П.А. Исаев, Д.Н. Дербугуев, С.О. Подвязников</i> Рак парашитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы	19
<i>Е.Р. Оганян, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, Н.А. Пирогова, А.А. Маркович, Л.А. Курбанова</i> Тактика лечения пациентов с эстезионейробластомой и отдаленные результаты	27
<i>Ю.В. Косталанова, К.А. Ганина, А.А. Махонин, А.Г. Габриелян</i> Современные тенденции в иммунотерапии метастатического и рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи	41
<i>Е.В. Бородавина, П.А. Исаев, Ф.С. Севрюков, А.В. Сидорин, В.В. Польшин, А.А. Ильин, Н.В. Северская, Т.А. Агабабян, С.А. Иванов, А.Д. Каприн</i> Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток (tall cell): обзор литературы и клинические наблюдения	48

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>А.М. Mudunov, М.В. Pak, L. V. Demidov, К.А. Baryshnikov</i> Does morphology have real impact on local and distant recurrences in head and neck cutaneous melanoma?	55
<i>С.И. Кутукова, Е.Н. Имянитов, Г.А. Раскин, Ю.В. Иваськова, Н.П. Беляк, А.И. Яременко, А.Я. Разумова, П.М. Байкалова</i> Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями слюнных желез в зависимости от молекулярного профиля опухоли	65

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>А.О. Ерёмкина, И.А. Задеренко, С.Ю. Иванов, С.Б. Алиева, А.Б. Дымников, А.В. Хромушина, Б.Г. Пхейшхова</i> Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орофарингеальной области: обзор литературы	72
<i>Д.А. Мирошниченко, А.П. Поляков, А.В. Мордовский</i> Оценка эффективности консервативного лечения рака носоглотки путем исследования содержания ДНК вируса Эпштейна–Барр в плазме крови: обзор литературы	81
<i>Н.А. Огнерубов</i> Опухоли головы и шеи и вспомогательные репродуктивные технологии: социально-правовой аспект	90

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>Ч.Р. Рагимов, А.А. Ахундов, Г.И. Гаджиева, Р.Ч. Рагимли, Д.А. Сафаров, И.М. Фарзалиев</i> Лечение распространенных опухолей челюсти с одномоментной гемимандибулэктомией, реконструкцией нижней челюсти, артропластикой височно-нижнечелюстного сустава и ортопедической реабилитацией с применением зубных имплантатов	97
<i>А.М. Мудунов, А.В. Игнатова, А.С. Морозова, С.О. Подвязников, Ю.В. Алымов</i> Комбинированная иммунотаргетная терапия ниволумабом и цетуксимабом: новые возможности в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи	111

НОВОСТИ

Новые показания к применению пембролизумаба: в России одобрено применение препарата в 1-й линии терапии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи в монорежиме и в комбинации с химиотерапией	118
---	-----

ЮБИЛЕЙ

К юбилею Алевтины Федоровны Бровкиной	120
---	-----

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>A.P. Polyakov, P.O. Rumyantsev, P.A. Nikiforovich, A.V. Mordovsky, E.A. Chistyakova</i> Current opportunities of comprehensive therapy for bone metastases from thyroid cancer.	12
<i>N.V. Severskaya, A.A. Ilyin, I.V. Chebotareva, N.V. Zhelonkina, V.V. Polkin, P.A. Isaev, D.N. Derbugov, S.O. Podvyaznikov</i> Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review	19
<i>E.R. Oganyan, A.M. Mudunov, S.B. Alieva, N.A. Pirogova, A.A. Markovich, L.A. Kurbanova</i> Treatment strategy for patients with esthesioneuroblastoma and long-term outcomes	27
<i>Yu.V. Kostalanova, K.A. Ganina, A.A. Makhonin, A.G. Gabrielyan</i> Current trends in the immunotherapy of metastatic and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.	41
<i>E.V. Borodavina, P.A. Isaev, F.S. Sevrakov, A.V. Sidorin, V.V. Polkin, A.A. Ilyin, N.V. Severskaya, T.A. Agababyan, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin</i> Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: literature review and case reports	48

ORIGINAL REPORTS

<i>A. M. Mudunov, M. B. Pak, L. V. Demidov, K. A. Baryshnikov</i> Does morphology have real impact on local and distant recurrences in head and neck cutaneous melanoma?	55
<i>S.I. Kutukova, E.N. Imyanitov, G.A. Raskin, Yu.V. Ivaskova, N.P. Belyak, A.I. Yaremenko, A.Ya. Razumova, P.M. Baykalova</i> Survival of patients with salivary gland malignancies depending on the molecular profile of the tumor	65

REVIEW REPORTS

<i>A.O. Eremina, I.A. Zaderenko, S.Yu. Ivanov, S.B. Alieva, A.B. Dymnikov, A.V. Khromushina, B.G. Pkheshkhova</i> Oral mucositis in patients with oncological pathology of the oropharyngeal region: review	72
<i>D.A. Miroshnichenko, A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky</i> Monitoring the efficacy of conservative treatment of nasopharyngeal carcinoma by examining Epstein–Barr virus DNA titers in blood plasma (review)	81
<i>N.A. Ognerubov</i> Head and neck tumors and assisted reproductive technologies: social and legal aspects.	90

CLINICAL CASE

<i>C.R. Rahimov, A.A. Ahundov, G.I. Hajiyeve, R.Ch. Rahimli, D.A. Safarov, I.M. Farzaliyev</i> Treatment of extensive tumors of the jaws by hemimandibulectomy with simultaneous reconstruction of the mandible, arthroplasty of temporomandibular joint, orthopedic rehabilitation supported by dental implants	98
<i>A.M. Mudunov, A.V. Ignatova, A.S. Morozova, S.O. Podvyaznikov, Yu.V. Alymov</i> Combination of concurrent targeted and immune-therapy with nivolumab and cetuximab: new perspectives for squamous cell carcinoma treatment.	111

NEWS

New indications for the use of pembrolizumab in Russia: the use of the drug in the 1st line of treatment of recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma in single mode and in combination with chemotherapy has been approved	118
--	-----

JUBILEE

To the anniversary of Alevtina Fyodorovna Brovkina	120
---	-----

Современные возможности комплексного подхода к терапии костных метастазов рака щитовидной железы

А.П. Поляков¹⁻³, П.О. Румянцев⁴, П.А. Никифорович^{1,4}, А.В. Мордовский¹, Е.А. Чистякова¹

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

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: Александр Валентинович Мордовский alexmord@live.com

Введение. При высокодифференцированном раке щитовидной железы (ВРЩЖ) отдаленные метастазы возникают в 10 % случаев. Из них на долю метастатического поражения костей приходится только 23 %. Из-за осложнений, обусловленных метастатическим поражением скелета, ухудшается общее состояние пациентов и качество их жизни. Хирургическое лечение характеризуется высокой травматичностью, а лекарственное — высокой токсичностью. Снизить интенсивность боли и увеличить время до развития костных осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов, позволяют бисфосфонаты — стабильные структурные аналоги пирофосфата, подавляющие активность остеокластов, что приводит к снижению резорбции костной ткани.

Цель исследования — оценить функциональный статус и выраженность болевого синдрома у пациентов с костными метастазами ВРЩЖ на фоне терапии бисфосфонатами.

Материалы и методы. В Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена с 2016 по 2020 г. обследован 41 пациент с костными метастазами ВРЩЖ различной локализации. Интенсивность боли оценивалась по 5-балльной вербальной шкале, функциональный статус — по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group).

Результаты. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика функционального статуса (снижение с 2 до 0 баллов) и болевого синдрома (снижение интенсивности с 4,0 до 1,5 балла).

Заключение. Включение бисфосфонатов в комплексное лечение пациентов с костными метастазами ВРЩЖ может способствовать снижению интенсивности боли и улучшению функционального статуса пациентов.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, отдаленные метастазы, костное метастазирование, симптоматическая терапия, осложнения, бисфосфонаты, «Резорба», болевой синдром, качество жизни

Для цитирования: Поляков А.П., Румянцев П.О., Никифорович П.А. и др. Современные возможности комплексного подхода к терапии костных метастазов рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):12–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-12-18



Current opportunities of comprehensive therapy for bone metastases from thyroid cancer

A.P. Polyakov¹⁻³, P.O. Rumyantsev⁴, P.A. Nikiforovich^{1,4}, A.V. Mordovsky¹, E.A. Chistyakova¹

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

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

⁴National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia

Background. Approximately 10 % of patients with well-differentiated thyroid cancer (WDTC) develop distant metastases. Of them, only 23 % have bone metastases. Complications associated with metastatic lesion in the skeleton significantly affect overall condition of patients and their quality of life. Surgery and pharmacotherapy are highly traumatic and toxic. Bisphosphonates are stable structural analogues of pyrophosphate that inhibit osteoclast activity, thereby reducing bone resorption, which increases the time to development of bone complications, improves patient's quality of life, and reduces pain.

The study objective is to assess performance status and pain severity in WDTC patients with distant bone metastases after bisphosphonate therapy.

Materials and methods. We analyzed clinical experience in using bisphosphonates in WDTC patients treated in P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute between 2016 and 2020. This study included 41 patients with WDTC and bone metastases of various locations. Pain severity was evaluated using a 5-point verbal scale; performance status was evaluated using the Eastern Cooperative Oncology Group scale.

Results. We observed an improvement in patients' performance status (from score 2 to 0 according to the Eastern Cooperative Oncology Group scale) in response to therapy. We also found a decrease in pain intensity (from score 4 to 1.5).

Conclusion. The inclusion of bisphosphonates into the treatment scheme for WDTC patients with bone metastases can reduce pain intensity and improve performance status.

Key words: well-differentiated thyroid cancer, distant metastases, bone metastasis, symptomatic therapy, complications, bisphosphonates, Resorba, pain syndrome, quality of life

For citation: Polyakov A.P., Rumyantsev P.O., Nikiforovich P.A. et al. Current opportunities of comprehensive therapy for bone metastases from thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):12–8. (In Russ.).

Введение

На протяжении последних десятилетий в России растет заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ): с 2008 по 2018 г. прирост этого показателя составил 49,03 % [1]. Предполагается, что в ближайшее время РЩЖ опередит колоректальный рак и станет третьим по распространенности раковым заболеванием у женщин [3]. Высокая заболеваемость может быть обусловлена как усилением воздействия канцерогенных факторов, так и совершенствованием диагностических методов. Неблагоприятное влияние окружающей среды, дефицита йода и генетических мутаций (например, мутации гена *BRAF*) может объяснить рост частоты дифференцированного РЩЖ, особенно его агрессивных форм.

При высокодифференцированном РЩЖ (ВРЩЖ) 10-летняя общая выживаемость колеблется от 85 до 93 %. Однако при возникновении отдаленных метастазов 5-летняя общая выживаемость снижается до 50 % [3]. Кости — вторая по частоте локализация отдаленных метастазов. Заболеваемость может варьировать от 2 до 13 % [4]. Частота метастатического распространения опухоли зависит непосредственно от ее гистологического типа (папиллярный, фолликулярный, малодифференцированный, анапластический, медулярный). В 55,5 % случаев костные метастазы возникают при фолликулярном РЩЖ, в 31,5 % — при папиллярном [7]. Наиболее часто РЩЖ метастазирует в позвоночник (34,6 %), кости таза (25,5 %), грудину и ребра (18,3 %), кости конечностей (10,2 %), плечевого пояса (5,4 %) и кости черепа (5,4 %) [7].

Патологические переломы, сдавление спинного мозга, гиперкальциемия и болевой синдром различной интенсивности — основные осложнения метастатического поражения скелета, ухудшающие общее состояние пациентов и качество их жизни [6, 8]. Лечение пациентов с костными метастазами всегда представляло проблему, и некоторые их особенности имеют решающее значение для выбора тактики лечения [5].

К основным методам лечения неоперабельных форм распространенного ВРЩЖ относят радиойодтерапию, системную терапию, а также хирургическое вмешательство.

Использование радиоактивного йода в лечении костных метастазов ВРЩЖ приносит результаты, однако в 30–50 % случаев у пациентов развивается радиойодрезистентность, а их 10-летняя выживаемость составляет 10 %. У таких пациентов проводят таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы. Таргетная терапия значительно улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, назначается на длительный срок и также несет риск развития резистентности [9].

В связи с этим в самых последних исследованиях рекомендовано использовать бисфосфонаты, в том числе у пациентов с радиойодрезистентными костными метастазами дифференцированного РЩЖ [10]. Применение бисфосфонатов при метастатическом поражении костей скелета может быть рассмотрено как важная опция лекарственного лечения ВРЩЖ, поскольку варианты активной цитостатической терапии практически отсутствуют [11].

Цель исследования — оценить функциональный статус и выраженность болевого синдрома у пациентов с костными метастазами ВРЩЖ на фоне терапии бисфосфонатами.

Материалы и методы

С 2016 по 2020 г. в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена по поводу метастатического поражения скелета у 41 пациента с ВРЩЖ было проведено сопроводительное лечение бисфосфонатами. По международной классификации злокачественных новообразований TNM 7-го издания опухоли соответствовали T2N1bM1 у 10 пациентов, T3N1aM1 — у 13 пациентов, cT3N1bM1 — у 17 пациентов.

Перед каждым курсом бисфосфонатов оценивали интенсивность боли по 5-балльной вербальной шкале

[12] и функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) [13].

Комплексное лечение включало предоперационное введение бисфосфонатов («Резорба») по схеме: 4 мг 1 раз в 3–4 нед, последующее хирургическое удаление щитовидной железы, регионарных метастазов и костных метастазов, которые возможно было удалить, повторные системные введения бисфосфонатов в послеоперационном периоде, дальнейшую терапию радиоактивным йодом ^{131}I или лучевую терапию.

Результаты

Функциональный статус 36 (88 %) пациентов после проведения 3 сеансов симптоматической терапии препаратом «Резорба» характеризовался значительной положительной динамикой, только у 5 (12 %) пациентов на протяжении 3 сеансов терапии он не изменился. Изначально функциональный статус у всех пациентов оценивался по ECOG в 2 балла, после 2 сеансов симптоматической терапии у 36 (88 %) пациентов — уже в 1 балл. После 3 сеансов нам удалось добиться у 6 (15 %) пациентов снижения оценки по шкале ECOG до 0 баллов. Таким образом, на фоне симптоматической терапии функциональный статус улучшился у 36 (88 %) пациентов, обеспечив возможность их активной социализации и возвращения к трудовой деятельности (рис. 1).

Оценка болевого синдрома на фоне приема бисфосфонатов также отражала положительный эффект бисфосфонатов. Пациенты до лечения предъявляли жалобы на боль различной интенсивности: у 33 (80 %) — в 3 балла, у 8 (20 %) — в 4 балла. Уже после 2 сеансов симптоматической терапии у 29 (70 %) пациентов интенсивность боли снизилась до 2 баллов. К концу 3-го сеанса симптоматической терапии у 30 (73 %) пациентов отмечалось снижение болевого синдрома до 1,5 балла. На протяжении лечения лишь у 10 (25 %) пациентов выраженность болевого синдрома сохранялась на исходном уровне (3–4 балла), и только у 1 (2 %) пациента увеличилась до 5 баллов (рис. 2).

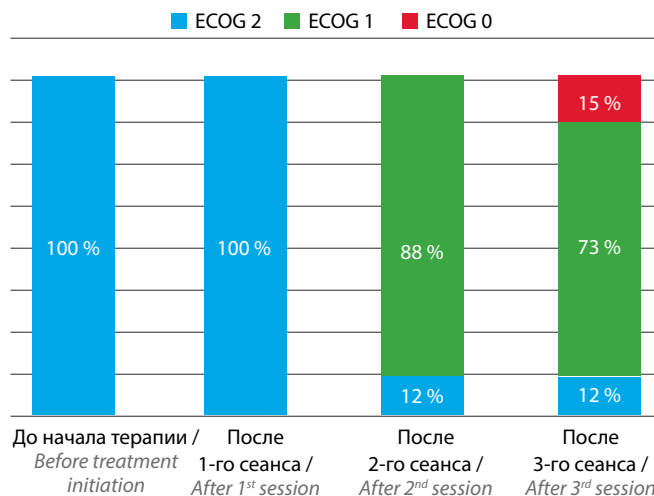


Рис. 1. Распределение пациентов с метастатическим поражением скелета в зависимости от функционального статуса после 1, 2, 3 сеансов симптоматической терапии (по шкале Восточной объединенной онкологической группы, ECOG)

Fig. 1. The distribution of patients with bone metastases depending on the performance status (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) after 1, 2, and 3 sessions of symptomatic therapy

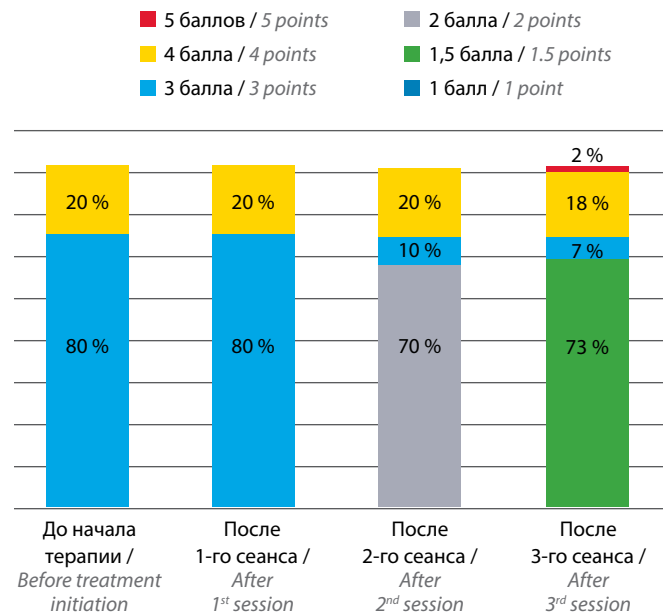


Рис. 2. Распределение пациентов с метастатическим поражением скелета в зависимости от выраженности болевого синдрома после 1, 2, 3 сеансов симптоматической терапии

Fig. 2. The distribution of patients with bone metastases depending on the severity of pain after 1, 2, and 3 sessions of symptomatic therapy

она оценивалась в 3 балла, у 8 (20 %) — в 4 балла. Уже после 2 сеансов симптоматической терапии у 29 (70 %) пациентов интенсивность боли снизилась до 2 баллов. К концу 3-го сеанса симптоматической терапии у 30 (73 %) пациентов отмечалось снижение болевого синдрома до 1,5 балла. На протяжении лечения лишь у 10 (25 %) пациентов выраженность болевого синдрома сохранялась на исходном уровне (3–4 балла), и только у 1 (2 %) пациента увеличилась до 5 баллов (рис. 2).

Клинический пример

Пациент И., 67 лет, в марте 2016 г. обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена с жалобами на боли в крестцовой области с иррадиацией по задней поверхности левой ноги. По данным УЗИ шеи от 01.12.2016 выявлены вторичные лимфатические узлы (ЛУ) на шее и в паратрахеальной области справа с признаками опухолевого процесса, распространяющегося по задней медиальной поверхности правой доли щитовидной железы. При компьютерной томографии органов грудной клетки от 06.12.2016 обнаружены очаговые образования в паренхиме легких (более вероятно, вторичного характера), остеолитический очаг в теле позвонка С₇ (более вероятно, вторичного характера). При магнитно-резонансной томографии органов малого таза от 06.12.2016 выявлена картина объемных образований в проекции подвздошных костей с обеих сторон с распространением в ягодичные области (слева размерами 112 × 119 × 105 мм, справа размерами 53 × 42 × 51 мм). Клинический диагноз:

папиллярный РЩЖ IVc стадии, cT1bN1bM1, с метастазами в шейных ЛУ справа, паратрахеальных ЛУ, костях, легких.

Перед операцией внутривенно введен препарат «Резорба» в дозе 4 мг под контролем уровня кальция и креатинина в крови. 19.01.2017 выполнена тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов с обеих сторон, селективная заднебоковая лимфаденэктомия на шее справа (II–V уровни), удаление ЛУ VI группы справа, ЛУ и клетчатки передневерхнего средостения. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: папиллярный РЩЖ (папиллярного и фолликулярного строения), опухоль выходит за пределы щитовидной железы и инфильтрирует прилежащую жировую ткань с формированием опухолевого конгломерата в претрахеальной клетчатке. Метастазы в III, IV, V группах ЛУ шеи справа, а также в клетчатке передневерхнего средостения.

Консилиум рекомендовал продолжить симптоматическую терапию препаратами группы бисфосфонатов («Резорба») и проведение терапии радиоактивным йодом ^{131}I . Учитывая выраженный болевой синдром, обусловленный массивным метастатическим поражением костей скелета и окружающих структур, пациенту в постоянном режиме назначены трамал ретард (0,2 мг утром и вечером), лирика (75 мг утром и 150 мг вечером), ибупрофен (400 мг 1–2 раза в сутки).

В Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии 03.02.2017 проведена терапия радиоактивным йодом ^{131}I активностью 4,5 ГБк. На июнь 2017 г. пациенту был назначен следующий курс радиойодтерапии.

Далее было проведено 4 курса (в марте, апреле, мае, июне) симптоматической терапии препаратом «Резорба» (внутривенное введение в дозе 4 мг под контролем уровня кальция и креатинина в крови). На фоне терапии пациент отметил значительное снижение интенсивности болевого синдрома. В ходе консультаций специалисты по противоболевой терапии скорректировали схему постоянной терапии: лирика (75 мг утром и 150 мг вечером), ибупрофен (400 мг).

Повторная терапия радиоактивным йодом ^{131}I активностью 5,5 ГБк проведена 06.06.2017 в том же центре. Динамическое наблюдение после плановых сеансов радиойодтерапии (05.02.2017, 08.06.2017) включало сцинтиграфию костей скелета; по сравнению с данными от 05.02.2017 выявлены 2 новых очага накопления радиофармпрепарата в проекции грудной клетки слева. В проекции таза по-прежнему наблюдались 2 очага интенсивного накопления радиофармпрепарата диаметром 13 и 5 см, а также очаги в проекции плечевого сустава, шейного и грудного отделов позвоночника, что свидетельствовало о стабилизации опухоли.

Обсуждение

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. *In vitro* установлено, что, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, бисфосфонаты оказывают непосредственное противоопухолевое воздействие на костные метастазы, что было продемонстрировано на клетках рака молочной и предстательной желез (снижался риск метастазирования). Ингибирование остеокластной резорбции костной ткани, изменяющее, в свою очередь, микроокружение костного мозга, тормозит рост опухолевых клеток [11]. А при гиперкальциемии, вызванной опухолью и являющейся опасным для жизни симптомом, бисфосфонаты снижают концентрацию кальция в сыворотке крови [14]. Данная группа препаратов хорошо зарекомендовала себя при купировании болевого синдрома, обусловленного наличием костных метастазов рака молочной и предстательной желез.

Обычно бисфосфонаты хорошо переносятся больными. Самые частые побочные эффекты – гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгии, миалгии и обострение болей в костях), повышенная утомляемость, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, слабость, одышка и отеки. Эти симптомы обычно выражены слабо, быстро проходят самостоятельно или требуют минимальной медикаментозной коррекции. При внутривенном применении бисфосфонатов возможно нарушение функции почек, особенно у пациентов с сопутствующими почечными заболеваниями, что требует постоянного мониторинга уровня креатинина. Единственным серьезным, но редким осложнением применения бисфосфонатов является остеонекроз челюсти, чаще нижней. При непрерывной терапии в течение 12 мес остеонекроз челюсти развивается с частотой до 1 %, при более длительном непрерывном лечении риск развития этого осложнения несколько увеличивается. Природа возникновения этого типа осложнений до конца неясна.

Наш клинический опыт свидетельствует о том, что у пациентов с костными метастазами ВРЩЖ на фоне терапии бисфосфонатами снижается интенсивность болевого синдрома, а также значительно улучшается качество жизни, что восстанавливает способность к самообслуживанию, а также позволяет вести активную социальную и трудовую деятельность.

Патологические переломы, сдавление спинного мозга, гиперкальциемия и болевой синдром различной интенсивности – основные осложнения метастатического поражения скелета, ухудшающие общее состояние и снижающие качество жизни пациентов. Сдавление спинного мозга – неотложная онкологическая

Распределение пациентов с метастатическим поражением костей в зависимости от ответа на лечение (данные исследования [15])

Distribution of patients with bone metastases by their response to treatment (study data [15])

Ответ Response	Пациенты, принимавшие бисфосфонаты в дозе 4 мг (n = 257) Patients who received bisphosphonates at a dose 4 mg (n = 257)		Пациенты, принимавшие бисфосфонаты в дозе 8 мг с последующим снижением дозы до 4 мг (n = 266) Patients who received bisphosphonates at a dose 8 mg followed by dose reduction to 4 mg (n = 266)		Группа плацебо (n = 250) Placebo group (n = 250)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный Complete	—	—	—	—	—	—
Частичный Partial	21	8	28	11	11	4
Стабилизация процесса Stable disease	55	21	50	19	49	20
Прогрессирование заболевания Progressive disease	86	33	74	28	90	36
Неустановленный Unknown	95	37	114	43	100	40

ситуация, требующая быстрой диагностики и лечения для предотвращения необратимых повреждений и инвалидизации пациента. Хотя хирургическое лечение может быть не только вариантом симптоматического паллиативного лечения, но и способом продления жизни, данное осложнение обычно ассоциируется с плохим прогнозом. Применение бисфосфонатов значительно уменьшает частоту развития этих осложнений и увеличивает общую выживаемость.

Так, в американском рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы изучена долгосрочная эффективность и безопасность бисфосфонатов в лечении костных метастазов у пациентов с немелкоклеточным раком легких и другими солидными опухолями. В данное исследование вошло 773 пациента (из них 11 пациентов с РЩЖ). Прием бисфосфонатов значительно увеличивал время до первого осложнения, связанного с костными метастазами, а также время до первого патологического перелома по сравнению с плацебо. В данном исследовании участвовало 3 группы пациентов. В 1-ю группу были включены 257 пациентов, которые получали бисфосфонаты в дозе 4 мг, во 2-ю группу — 266 пациентов, получавших препарат в дозе 8 мг с последующим снижением дозы до 4 мг, в 3-ю группу — 250 пациентов, получавших плацебо. Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 21 мес. Наименьшая частота частичного ответа наблюдалась в группе пациентов, получавших плацебо, — 11 (4 %) пациентов. В группе пациентов, получавших бисфосфонаты в дозе 4 мг, частичный ответ получен в 21 (8 %) случае. Самый высокий показатель был у пациентов, получавших

препарат в дозе 8 мг — 28 (11 %) случаев [15] (см. таблицу).

В европейском ретроспективном анализе данных 50 пациентов с костными метастазами ВРЩЖ, проходивших терапию бисфосфонатами и радиоактивным йодом с 1994 по 2018 г., выявлена тенденция к повышению общей выживаемости (147 (116–179) мес против 119 (110–165) мес, $p = 0,06$). Пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 22 пациента, которые получали бисфосфонаты, во 2-ю — 28 пациентов, которые данный препарат не получали. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, гистологическому типу и размеру первичной опухоли и по распространенности заболевания (отдаленных метастазов) [16].

Болевой синдром, вызванный костными метастазами, считается наиболее частым осложнением и значительно ухудшает качество жизни пациентов. Лучевая терапия является методом выбора при локализованной боли в костях, однако при наличии плохо локализованной или рецидивирующей боли в ранее облученных участках скелета применение бисфосфонатов рассматривается как альтернативный подход к лечению.

В проспективном одноцентровом исследовании, проведенном в Японии, оценена эффективность применения бисфосфонатов в лечении костных метастазов ВРЩЖ. У 5 (26 %) из 19 пациентов удалось снизить выраженность болевого синдрома и улучшить качество жизни. Этот результат может объясняться тем, что пациенты с высокой степенью резорбции костной ткани слабо реагировали на бисфосфонаты или им требовалась более высокая доза. Данные пациенты были набраны с 2009 по 2011 г., общее наблюдение продолжалось

от 10 до 40 мес. Доза бисфосфонатов — 4 мг, частота приема — 1 раз в месяц. При необходимости дозу золедроновой кислоты снижали в зависимости от функции почек. Данные сравнивались с данными контрольной группы, состоявшей из 16 пациентов, не получавших бисфосфонатов [17].

Заключение

Бисфосфонаты обеспечивают возможность профилактики и эффективного лечения скелетных осложнений у больных с костными метастазами РЩЖ. Включение бисфосфонатов в комплексное лечение пациентов с костными метастазами РЩЖ способствует снижению интенсивности болевого синдрома и улучшению качества жизни, что отмечается у большинства

пациентов после 3 сеансов такой симптоматической терапии. Это возвращает пациентам способность к самообслуживанию, а также к активной социальной и трудовой деятельности. Успешность лечения костных метастазов на поздних стадиях зависит не только от выбора системной противоопухолевой терапии, но и от способа профилактики и лечения осложнений. Использование бисфосфонатов в лечении метастатического поражения костной ткани безопасно и удобно для пациентов, поскольку данный препарат вводится 1 раз в 3–4 нед, инфузия является кратковременной и может осуществляться в амбулаторных условиях. Таким образом, бисфосфонаты занимают важное место в комплексном лечении пациентов с костными метастазами РЩЖ.

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: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. (In Russ.)].
2. Choksi P., Papaleontiou M., Guo C. et al. Skeletal complications and mortality in thyroid cancer: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(4): 1254–60. DOI: 10.1210/jc.2016-3906.
3. Califano I., Deutsch S., Löwenstein A. et al. Outcomes of patients with bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62(1):14–20. DOI: 10.20945/2359-3997000000004.
4. Orita Y., Sugitani I., Matsuura M. et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2010;147(3):424–31. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.009.
5. Andrade F., Probstner D., Decnop M. et al. The impact of zoledronic acid and radioactive iodine therapy on morbidity and mortality of patients with bone metastases of thyroid cancer derived from follicular cells. *Eur Thyroid J* 2019;8(1):46–55. DOI: 10.1159/000493190.
6. Iñiguez-Ariza N.M., Bible K.C., Clarke B.L. Bone metastases in thyroid cancer. *J Bone Oncol* 2020;21:100282. DOI: 10.1016/j.jbo.2020.100282.
7. Guise T.A., Mundy G.R. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998;19(1):18–54. DOI: 10.1210/edrv.19.1.0323.
8. Osorio M., Moubayed S.P., Su H., Urken M.L. Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2017;39(4):812–8. DOI: 10.1002/hed.24655.
9. Klein U., von Figura K. Characterization of dermatan sulfate in mucopolysaccharidosis VI. Evidence for the absence of hyaluronidase-like enzymes in human skin fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1980;630(1):10–4. DOI: 10.1016/0304-4165(80)90131-2.
10. Grávalos C., Rodríguez C., Sabino A. et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1243–53. DOI: 10.1007/s12094-016-1590-1.
11. Harvey H.A., von Reyn Cream L. Biology of bone metastases: causes and consequences. *Clin Breast Cancer* 2007;7 Suppl 1:S7–13. DOI: 10.3816/cbc.2007.s.001.
12. Russell R.G., Rogers M.J., Frith J.C. et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14 Suppl 2:53–65. DOI: 10.1002/jbmr.5650140212.
13. Frank A.J., Moll J.M., Hort J.F. A comparison of three ways of measuring pain. *Rheumatol Rehabil* 1982;21(4):211–7. DOI: 10.1093/rheumatology/21.4.211.
14. Al Rahabi M.K., Ghabbani H.M. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Med J* 2018;39(3):232–8. DOI: 10.15537/smj.2018.3.20923.
15. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan N.S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors. *Cancer* 2004;100(12):2613–21. DOI: 10.1002/cncr.20308.
16. Andrade F., Probstner D., Decnop M. et al. The impact of zoledronic acid and radioactive iodine therapy on morbidity and mortality of patients with bone metastases of thyroid cancer derived from follicular cells. *Eur Thyroid J* 2019;8(1):46–55. DOI: 10.1159/000493190.
17. Orita Y., Sugitani I., Takao S. et al. Prospective evaluation of zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):4008–13. DOI: 10.1245/s10434-015-4497-0.

Вклад авторов

А.П. Поляков: разработка дизайна исследования, наблюдение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, статистическая обработка полученных данных, окончательная редакция статьи, научное руководство исследованием;

П.О. Румянцев, П.А. Никифорович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.В. Мордовский: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Е.А. Чистякова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contributions

A.P. Polyakov: developing the study design, observation of patients, reviewing of publications on the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, statistical analysis of the data, the final version of the article, supervision;

P.O. Rumyantsev, P.A. Nikiforovich: developing the study design, reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data;

A.V. Mordovsky: developing the study design, reviewing of publications on the article's theme, statistical analysis of the data, analysis of the obtained data, article writing;

E.A. Chistyakova: obtaining data for analysis, reviewing of publications on the article's theme, article writing, preparation of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

П.О. Румянцев / P.O. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>

П.А. Никифорович / P.A. Nikiforovich: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>

А.В. Мордовский / A.V. Mordovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>

Е.А. Чистякова / E.A. Chistyakova: <https://orcid.org/0000-0002-9334-2645>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The work 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: 10.08.2020. **Принята к публикации:** 22.09.2020.

Article submitted: 10.08.2020. **Accepted for publication:** 22.09.2020.

Рак паращитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы

Н.В. Северская¹, А.А. Ильин¹, И.В. Чеботарева¹, Н.В. Желонкина¹, В.В. Польшкин¹, П.А. Исаев¹,
Д.Н. Дербугов¹, С.О. Подвязников²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

Контакты: Наталья Викторовна Северская severskn@mrrc.obninsk.ru

Введение. Рак паращитовидной железы встречается крайне редко и диагностируется обычно после хирургического удаления опухоли, поэтому на данный момент клинические рекомендации по лечению его метастатических форм не разработаны.

Цель исследования — проанализировать собственный опыт клинического обследования и лечения больных раком паращитовидной железы (РПЩЖ) и сопоставить результаты с данными научной литературы.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ сведений о 15 больных РПЩЖ, проходивших лечение с 2001 по 2019 г. Проанализированы результаты лабораторных исследований, объем операции, исходы лечения, частота метастазирования и рецидивов, зарегистрированных в течение периода послеоперационного наблюдения (медиана 19 мес (от 3 мес до 11,6 года)).

Результаты. Медиана размера опухоли составила 35 мм (20–45 мм). Метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 1 (6,7 %), отдаленные метастазы — у 2 (13 %). Медиана уровня дооперационного паратиреоидного гормона (ПТГ) — 735 нг/мл, кальция 3,22 ммоль/л. Тяжелая костная форма гиперпаратиреоза с фиброзно-кистозным остеоитом имела место у 6 (40 %) пациентов. Хирургическое лечение в объеме паратиреоидэктомии выполнено в 10 (67 %) случаях, расширенная резекция — в 5 (33 %). После операции уровень ПТГ и кальция нормализовался у 13 (87 %) больных, оставался высоким — у 2 пациентов с отдаленными метастазами. Пациент с метастазом в дужке позвонка Th₆ был успешно оперирован, что привело к нормализации уровня ПТГ и кальция, за 1,5 года рецидивов у него не зарегистрировано. Пациентка с метастазами в легких и печени получала после операции сорафениб, на фоне которого снизился уровень кальция; в результате прогрессирования заболевания наступил летальный исход через 12 мес после операции. У 1 пациента с нормальным послеоперационным уровнем ПТГ возник местный рецидив через 4 года. Пациент повторно оперирован; в течение 1 года после операции рецидивов не наблюдается. У остальных больных признаки рецидива или прогрессирования отсутствуют.

Заключение. На момент диагностики РПЩЖ регионарные метастазы имелись у 6,7 % пациентов, отдаленные метастазы — у 13 %. Нормализация уровня ПТГ и кальция после операции свидетельствует о хорошем прогнозе, однако не исключает вероятность рецидива, что требует длительного динамического наблюдения. Повторные операции при местном рецидиве и единичных отдаленных метастазах позволяют добиться стойкой ремиссии. При распространенном метастатическом РПЩЖ терапия сорафенибом позволила контролировать гиперкальциемию в течение короткого времени, однако эта противоопухолевая эффективность требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак паращитовидной железы, гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, гиперкальциемия, клинический случай

Для цитирования: Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В. и др. Рак паращитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):19–26.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-19-26



Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review

N. V. Severskaya¹, A. A. Ilyin¹, I. V. Chebotareva¹, N. V. Zhelonkina¹, V. V. Polkin¹, P. A. Isaev¹, D. N. Derbugov¹, S. O. Podvyaznikov²

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

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

Background. Parathyroid cancer (PC) is extremely rare, usually diagnosed after surgery, there are no clinical recommendations for the treatment of metastatic PC.

The study objective is to present the results of a clinical examination and treatment of patients with PC.

Materials and methods. Retrospective analysis of 15 PC patients treated from 2001 to 2019. The results of laboratory tests, the surgical approach, the results of treatment, the rate of metastasis and relapse within 19 months (3 months – 11.6 years) after surgery are presented.

Results. Tumor size is 35 mm (20–45 mm). Lymph node metastases – 1 (6.7 %), distant metastases – 2 (13 %). The median initial parathyroid hormone (PTH) is 735 pg/mL, calcium 3.22 mmol/L. Severe hyperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica – in 6 (40 %). The surgical approach was parathyroidectomy in 10 (67 %), en bloc resection in 5 (33 %). Normalization of PTH and calcium after surgery – 13 (87 %). In two patients with distant metastases, the PTH and calcium remained high. A patient with Th6 vertebral metastasis was successfully operated on, with normalization of PTH and calcium, and 1.5 years was without relapse. A patient with lung and liver metastases received sorafenib after surgery, with decrease in calcium level. She died of progression 12 months after operation. Among patients with normalization of postoperative PTH, one had local relapse after 4 years. The patient was re-operated and 1 year after the second operation without relapse. The remaining patients are without relapse/progression.

Conclusion. At the time of diagnosis, lymph node metastases are in 6.7 %, distant metastases – 13 %. Normalization of PTH and calcium after surgery suggests a good prognosis, but does not exclude the recurrence in the future, which requires long-term follow-up. Repeated surgery for local recurrence or solitary distant metastases can provide stable remission. Sorafenib in metastatic PC has managed to control hypercalcemia in the short term, however, antitumor efficacy requires further study.

Key words: parathyroid cancer, hyperparathyroidism, parathyroid hormone, hypercalcemia, case report

For citation: Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V. et al. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):19–26. (In Russ.).

Введение

Рак паращитовидной железы (РПЩЖ) встречается крайне редко: на его долю приходится не более 0,005 % всех случаев злокачественных опухолей и менее 1 % всех случаев спорадического первичного гиперпаратиреоза [1]. В Японии его частота несколько выше – около 5 % [2]. Распространенность среди мужчин и женщин одинакова. Заболевание дебютирует в возрасте 40–50 лет, хотя описан случай у 8-летнего ребенка [2].

Обычно РПЩЖ возникает спорадически, но встречаются и семейные случаи заболевания. При наследственном гиперпаратиреозе, ассоциированном с развитием опухолей челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome), РПЩЖ может встречаться с частотой 15 %. Описаны единичные случаи РПЩЖ при синдроме множественных эндокринных неоплазий типов 1 и 2А, а также при изолированном семейном гиперпаратиреозе [3, 4].

Наиболее частая причина РПЩЖ – мутация в гене *CDC73* (ранее назывался геном гиперпаратиреоза 2-го типа, *HRPT2*). Более чем у 75 % пациентов с наследственным РПЩЖ и у 20–40 % пациентов с предположительным диагнозом спорадического РПЩЖ обнаруживают герминальную мутацию в гене *CDC73*. При спорадическом РПЩЖ соматическая мутация *CDC73* выявляется у 40–100 % больных [5, 6]. Мутация в гене *CDC73* приводит к нарушению синтеза парафибромина, что подтверждается отсутствием реакции с антителами к парафибромину при иммуногистохимическом исследовании [4].

Рак паращитовидной железы характеризуется медленным прогрессирующим течением, и при отсутствии метастазов дифференцировать РПЩЖ от аденомы на дооперационном этапе практически невозможно. Основными клиническими проявлениями РПЩЖ, так же как и аденомы паращитовидной железы (ПЩЖ),

являются повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперкальциемия, гипофосфатемия, нефролитиаз, остеопороз и в тяжелых случаях фиброзно-кистозный остеоит [1]. Крайне редко встречается так называемый нефункционирующий РПЩЖ, при котором уровень сыровоточного ПТГ и кальция не превышает норму [7, 8].

Радикальным методом лечения РПЩЖ является хирургический. У 50 % пациентов развивается рецидив в течение 2–5 лет после операции. У 25 % возникают отдаленные метастазы [9], для лечения которых не разработано клинических рекомендаций. Цитотоксическая химиотерапия неэффективна при РПЩЖ [9, 10]. Сообщалось о единичных случаях успешного применения сорафениба, трансартериальной эмболизации и радиочастотной абляции при метастатическом РПЩЖ [11–14].

Цель данного исследования – проанализировать собственный опыт клинического обследования и лечения больных РПЩЖ и сопоставить результаты с данными научной литературы.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 15 пациентов (9 женщин, 6 мужчин) с морфологически подтвержденным РПЩЖ, проходивших обследование и лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба с 2001 по 2019 г. Возраст пациентов на момент хирургического лечения РПЩЖ составил 51 год (24–71 год). Пациенты с атипичной опухолью ПЩЖ неопределенной степени злокачественности (pTis) не включены в данную серию.

Проанализированы клинические и лабораторные данные, в том числе размер и локализация опухоли, степень инвазии в сосуды и окружающие ткани, стадия pTNM (по классификации Американского объединенного

комитета по раковым заболеваниям (American Joint Committee on Cancer) 8-го пересмотра), концентрация ПТГ, кальция, фосфора до лечения и в разные сроки после него, а также объем операции и результаты. Нормальные значения уровня ПТГ — 15–65 пг/мл, кальция — 2,15–2,60 ммоль/л, фосфора — 0,85–1,45 ммоль/л. Длительность наблюдения после операции — от 3 мес до 11,6 года (медиана 19 мес). Отсутствие рецидива констатировали при нормальном уровне кальция и ПТГ по данным последнего обследования. Групповые значения показателей представлены в виде медианы и диапазона (min–max).

Результаты

Максимальный размер опухоли по данным ультразвукового исследования составил 35 мм (20–45 мм). У 10 пациентов имелось поражение правой ПЩЖ, у 5 — левой ПЩЖ.

Медиана концентрации ПТГ до операции — 735 пг/мл (136–2400 пг/мл), кальция — 3,22 ммоль/л (2,72–3,92 ммоль/л), фосфора — 0,64 ммоль/л (0,33–1,06 ммоль/л). В истории болезни 3 пациентов данные о дооперационном уровне ПТГ отсутствовали, у 2 из них диагноз опухоли ПЩЖ установлен только после операции.

У 6 (40 %) пациентов имелась тяжелая костная форма гиперпаратиреоза с фиброзно-кистозным остеитом с поражением верхней и нижней челюстей, трубчатых костей, ребер, костей таза, позвонков. Из них 3 пациента ранее оперированы по поводу «остеобластокластомы» верхней и нижней челюстей, ребер, бедренной кости, надколенника. У 1 пациента по месту жительства проведена химиолучевая терапия по поводу «опухоли ребра». Медиана уровня ПТГ у больных с костной формой была статистически значимо выше, чем у пациентов без поражения костей (1543 vs 462 пг/мл, $p = 0,006$). У 9 (90 %) из 10 пациентов в анамнезе была мочекаменная болезнь, по поводу чего у 1 пациентки проведена нефрэктомия (38 лет назад).

У большинства пациентов (у 10 (67 %) из 15) выполнена паратиреоидэктомия, у остальных — паратиреоидэктомия с гемитиреоидэктомией (у 2 (13 %) из 15) или с тиреоидэктомией (у 3 (20 %) из 15). У 3 больных также проведена лимфодиссекция на VI уровне, у 1 — ипсилатеральная лимфодиссекция на II–VI уровнях (см. таблицу).

По данным послеоперационного гистологического исследования инвазия опухоли в сосуды выявлена в 10 случаях, в жировую клетчатку — в 6, в щитовидную железу — в 2. Метастазы в регионарных лимфатических узлах обнаружены у 1 пациента, отдаленные метастазы — у 2 (13 %), из них у 1 до операции и у 1 после нее.

Уровень ПТГ и кальция нормализовался после операции у 13 (87 %) больных, а у 2 остался высоким. У 1 из них (№ 2 в таблице) после паратиреоидэктомии уровень ПТГ составил 474 пг/мл, кальция — 3,12 ммоль/л. При

спиральной компьютерной томографии (СКТ) грудной клетки и брюшной полости, а также при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -MIBI) метастазы не выявлены. Через 3 мес после введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг уровень ПТГ составил 434 пг/мл, кальция — 2,99 ммоль/л. При позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с ^{18}F -фторхолином обнаружен солитарный метастаз диаметром 2,5 см в дужке позвонка Th₆. Проведена ламинэктомия позвонка Th₆ с транспедикулярной фиксацией позвонков Th₅–Th₇. При гистологическом исследовании подтверждено наличие метастаза РПЩЖ в позвонке. Сразу после операции уровень ПТГ и кальция нормализовался. Пациент наблюдается 1,5 года без рецидива (уровень ПТГ — 63 пг/мл, кальция — 2,35 ммоль/л). У другой пациентки с высоким уровнем ПТГ и кальция после операции (№ 9 в таблице) метастазы в легких и лимфатических узлах средостения выявлены при СКТ до операции. После операции в объеме тиреоидэктомии, паратиреоидэктомии и лимфодиссекции уровень ПТГ составлял 1134 пг/мл, кальция — 3,15 ммоль/л. При ПЭТ-КТ с ^{18}F -фторхолином подтверждено наличие отдаленных метастазов в легких и печени. Пациентка получала после операции золедроновую кислоту в дозе 4 мг дважды с интервалом 2 мес. Через 3 мес после операции уровень ПТГ составил 1568 пг/мл, кальция — 3,8 ммоль/л. Назначен сорафениб в дозе 800 мг/сут. Через 1 мес уровень ПТГ — 2005 пг/мл, общий уровень кальция — 1,45 ммоль/л. Назначены препараты кальция. Из-за плохой переносимости (развития ладонно-подошвенного синдрома) доза сорафениба была снижена до 400 мг/сут. Далее пациентка не наблюдалась в клинике. Умерла от прогрессирования заболевания через 12 мес после постановки диагноза и через 9 мес приема сорафениба.

Из 13 пациентов с нормализацией ПТГ после операции у 1 (7,7 %) (№ 14) возник местный рецидив через 4 года. Пациент был повторно оперирован. При гистологическом исследовании диагностирован РПЩЖ с инвазией в щитовидную железу, жировую клетчатку, мышцы. Послеоперационный уровень ПТГ составил 53 пг/мл, кальция — 2,23 ммоль/л. Через 1 год после повторной операции признаки рецидива отсутствовали.

У остальных 12 пациентов после операции признаков рецидива или прогрессирования в течение периода наблюдения не выявлено.

Обсуждение

Рак ПЩЖ встречается крайне редко, характеризуется длительным бессимптомным течением и выявляется, как правило, после удаления опухоли ПЩЖ. Из-за редкости этого заболевания (выявляется менее чем в 1 % случаев гиперпаратиреоза) у большинства пациентов до операции при отсутствии метастазов

Характеристика больных раком паращитовидной железы
Characteristics of patients with parathyroid cancer

№	Пол Sex	Воз- раст, лет Age, years	Размер опухоли, мм Tumor size, mm	Уровень паратиреоидного гормона, пг/мл Parathyroid hormone level, pg/mL	Уровень кальция, ммоль/л Calcium level, mmol/L	Уровень неорганического фосфора, ммоль/л Inorganic phosphorus level, mmol/L	Объем операции The scope of surgery	pTNM	Длительность наблюдения, мес Duration of follow-up, months	Рецидив/прогрессирование Relapse/progression
1	Жен. Fem.	68	26	247	3,05	0,68	ПТЭ PTE	T2N0M0	4	Нет No
2	Муж. Male	69	35	— 474*	2,92 3,12*	— 0,60*	ПТЭ PTE Ламинэктомия Th ₆ Laminectomy Th ₆	T1N0M1	19	Нет No
3	Жен. Fem.	50	20	—	—	—	ПТЭ + ТЭ + ЛД PTE + TE + LND	T1N0M0	3	Нет No
4	Муж. Male	53	45	1803	3,23	0,61	ПТЭ + ГТЭ PTE + HTE	T1N0M0	36	Нет No
5	Муж. Male	43	40	1543	3,88	0,71	ПТЭ PTE	T1N0M0	12	Нет No
6	Жен. Fem.	50	40	—	3,23	0,62	ПТЭ PTE	T1N0M0	59	Нет No
7	Жен. Fem.	56	24	136	2,72	0,98	ПТЭ PTE	T1N0M0	11	Нет No
8	Муж. Male	50	40	2400	3,43	0,62	ПТЭ PTE	T1N0M0	56	Нет No
9	Жен. Fem.	71	45	1498	3,92	1,06	ПТЭ + ТЭ + ЛД PTE + TE + LND	T2N1bM1	12	Прогрессирование (умер) Progression (dead)
10	Муж. Male	30	27	1256	3,45	0,63	ПТЭ PTE	T1N0M0	8	Нет No
11	Жен. Fem.	58	20	650	3,12	0,63	ПТЭ PTE	T1N0M0	25	Нет No
12	Жен. Fem.	60	40	737	3,21	0,74	ПТЭ + ТЭ + ЛД PTE + TE + LND	T1N0M0	3	Нет No
13	Жен. Fem.	51	42	671	3,02	0,64	ПТЭ PTE	T1N0M0	142	Нет No
14	Муж. Male	46	30	732 655*	3,02 3,03*	0,33 0,60*	ПТЭ PTE ГТЭ + ЛД HTE + LND	T1N0M0	48 12	Рецидив Relapse Нет No
15	Жен. Fem.	24	30	273	2,74	0,88	ГТЭ + ПТЭ + ЛД HTE + PTE + LND	T1N0M0	131	Нет No

* Концентрация перед повторной операцией.

Примечание. ГТЭ — гемитиреоидэктомия; ЛД — лимфодиссекция; ПТЭ — паратиреоидэктомия; ТЭ — тиреоидэктомия.

*Concentration before repeated operation.

Note. HTE — hemithyroidectomy; LND — lymph node dissection; PTE — parathyroidectomy; TE — thyroidectomy.

опухоль расценивается как аденома ПЩЖ. Считается, что риск выявления РПЩЖ возрастает по мере увеличения размера опухоли (>3 см) и уровня кальция (>3 ммоль/л, ионизированного кальция $>1,77$ ммоль/л) [15, 16]. В нашем исследовании медиана размера опухоли составила 3,5 см (2,0–4,5 см), медиана уровня сывороточного кальция — 3,22 ммоль/л. Однако у 1/3 больных РПЩЖ размер опухоли не превышал 3 см, а у 21 % уровень кальция был ниже 3,0 ммоль/л.

Высокий уровень ПТГ (735 пг/мл), кальция (3,22 ммоль/л), низкий уровень фосфора (0,64 ммоль/л), а также высокая частота нефролитиаза и фиброзно-кистозного остеита указывают лишь на выраженность гиперпаратиреоза. Считается, что для РПЩЖ характерен более выраженный гиперпаратиреоз. Однако стоит заметить, что из всех больных с тяжелой костной формой гиперпаратиреоза, высоким уровнем кальция и ПТГ, ранее оперированных в нашем центре ($n = 18$), РПЩЖ диагностирован лишь у 6, у остальных опухоль расценена как аденома ПЩЖ (данные не представлены). С другой стороны, необходимо помнить о так называемом нефункционирующем РПЩЖ, характеризующемся нормальным уровнем ПТГ и кальция. Диагноз подтверждают при иммуногистохимическом исследовании, при положительной реакции с антителами к ПТГ и хромогранину А [7, 8, 17]. В нашем исследовании таких больных не было.

Единственный клинический признак РПЩЖ — наличие метастазов. Частота метастазирования на момент диагностики РПЩЖ невелика: в 1–6 % случаев выявляют метастазы в регионарных лимфатических узлах, в 2–4 % — отдаленные метастазы [9]. В нашей группе на дооперационном этапе только у 1 пациентки выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах и легких. У 1 больного был обнаружен метастаз в позвонке Th₆ в ближайшем послеоперационном периоде.

Единственным радикальным методом лечения РПЩЖ является операция. Оптимальный объем операции — расширенная, так называемая *en bloc* резекция пораженной ПЩЖ с прилежащей клетчаткой и ипсилатеральная гемитиреоидэктомия. Однако ввиду того, что диагноз РПЩЖ чаще всего ставят только после операции, у большинства пациентов проводят только паратиреоидэктомию. По данным Р.К. Lee и соавт., резекция *en bloc* выполняется лишь у 12,5 % больных РПЩЖ, а у остальных 78,5 % проводится паратиреоидэктомия [18]. Частота рецидивов после паратиреоидэктомии в 6 раз выше, чем после резекции *en bloc* [9]. Успех хирургического лечения зависит от сохранения целостности капсулы и отсутствия клеток опухоли в краях резекции [9].

В нашем исследовании также у большинства пациентов (67 %) проведена паратиреоидэктомия, у остальных — расширенные операции. Единственный местный рецидив развился у больного после паратиреоид-

эктомии, которая, вероятно, оказалась нерадикальной. У пациентов, перенесших расширенные операции, местных рецидивов не было.

Эффективность операции оценивается по снижению уровня кальция и ПТГ. В нашей группе уровень кальция и ПТГ снизился до нормальных значений у 87 % больных и оставался высоким только у 2 больных с отдаленными метастазами.

Рак ПЩЖ метастазирует в легкие (40 %), печень (10 %), кости, редко — в головной мозг, плевру, перикард и поджелудочную железу [19–21]. Метастазы в костях иногда трудно отличить от фиброзно-кистозного остеита вследствие гиперпаратиреоза. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI не позволяют дифференцировать эти два состояния, так как эти радиофармпрепараты накапливаются и в метастатических очагах, и в очагах фиброзно-кистозного остеита [22, 23]. Подозрение на метастаз должно возникнуть при повышении уровня кальция и ПТГ в крови. При фиброзно-кистозном остеоите в раннем послеоперационном периоде развивается синдром «голодных костей» — гипокальциемия и компенсаторное повышение ПТГ. В дальнейшем уровень кальция и ПТГ нормализуется, но костные изменения сохраняются долгие годы [24].

При подозрении на метастазы, возникшем на основании лабораторных данных, и невозможности визуализировать их при ультразвуковом исследовании, СКТ и ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, рекомендовано проведение ПЭТ-КТ с ^{18}F -фторхолином или ^{18}F -фтордезоксиглюкозой [21].

В нашей серии случаев местный рецидив был выявлен при ультразвуковом исследовании шеи. У пациента с метастазом в позвонке Th₆ только ПЭТ-КТ с ^{18}F -фторхолином позволила определить локализацию очага, а предшествующие СКТ и ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI оказались неинформативными. У 2-й больной метастазы выявлены при СКТ, подтверждены при ПЭТ-КТ с ^{18}F -фторхолином.

При развитии рецидива или единичных отдаленных метастазов оптимально хирургическое лечение. Повторные операции по поводу рецидива на 30 % улучшают выживаемость [9]. Максимально возможное удаление остаточной опухоли на шее, регионарных и отдаленных метастазов в легких и печени обеспечивает лучший контроль гиперкальциемии, которая рассматривается как независимый фактор, влияющий на выживаемость [2, 9, 10].

При невозможности хирургического лечения могут применяться методы локального воздействия, в том числе радиочастотная абляция метастатических очагов в легких и печени, а также трансартериальная эмболизация [11–13]. Сообщалось об успешной склеротерапии местных рецидивов 96 % этанолом [25], однако высокая частота повреждения этанолом возвратного гортанного нерва не позволяет широко использовать данную

методику при очагах на шее [26]. Описан случай нормализации уровня ПТГ после вертебропластики метастаза в позвонке L₄, эффект сохранялся в течение 9 мес наблюдения [27]. Дистанционная лучевая терапия не рассматривается как эффективный метод лечения, так как РПЩЖ считается радиорезистентной опухолью [10]. Тем не менее в ряде работ продемонстрировано снижение частоты местного рецидива и повышение общей выживаемости в небольшой группе больных, получивших лучевую терапию [9, 28]. Системная цитотоксическая химиотерапия, включающая различные комбинации циклофосфида, 5-фторурацила, дакарбина, метотрексата и доксорубина, также оказалась неэффективной у больных РПЩЖ [9, 10]. Имеются единичные сообщения об эффективности мультики-назного ингибитора сорафениба при лечении метастатического РПЩЖ [14]. Сообщается о применении темозоламида у 1 больного РПЩЖ [29].

При ведении пациентов с рецидивным/метастатическим РПЩЖ важно контролировать уровень кальция, так как гиперкальциемия сама по себе снижает выживаемость. При хронической гиперкальциемии традиционно используют золедроновую кислоту или деносумаб. В последние годы все более активно используют кальцимиметик цинакальцет [10], который снижает и уровень кальция, и уровень ПТГ, а также обладает антипролиферативной активностью [29].

В нашей группе пациентов у 1 было выполнено иссечение рецидивной опухоли на шее, что привело к нормализации уровня кальция и ПТГ. У пациента с солитарным метастазом в позвонке Th₆ также проведено хирургическое лечение, которое обеспечило стойкую ремиссию в течение 1,5 года наблюдения. Пациентке с множественным метастатическим поражением легких и печени была предложена терапия сорафенибом. Примечательно, что через 1 мес приема сорафениба развилась гипокальциемия, однако уровень ПТГ не снизился. Пациентка умерла от прогрессирования заболевания через 1 год после операции и через 9 мес приема сорафениба.

Ввиду медленного прогрессирования РПЩЖ и высокой частоты рецидивов пациенты должны наблюдаться в течение длительного времени при регулярном контроле уровня кальция и ПТГ. У половины больных развивается рецидив в течение 2–5 лет после операции, но описаны случаи рецидивов и через 20 лет после операции. У 25 % пациентов возникают отдаленные метастазы [9]. Имеются также сообщения о развитии отдаленных метастазов после удаления «аденомы» ПЩЖ [27, 29]. Возможно, оценка продукции парафибромина

при иммуногистохимическом исследовании позволила бы выделить из всех пациентов с «аденомами» именно тех, кому требуется длительное наблюдение. Отметим, что при герминальной мутации *CDC73* могут возникать метакронные опухоли других ПЩЖ [10], и это необходимо учитывать при дифференциальной диагностике локального рецидива.

Уровень 5- и 10-летней выживаемости больных РПЩЖ составляет 77–100 и 49–91 % соответственно [10]. На прогноз влияет объем операции и наличие регионарных и отдаленных метастазов [15]. Частота рецидивов после паратиреоидэктомии в 1,5–2,0 раза выше, чем после обширных резекций. Агрессивная хирургическая тактика в случае рецидива повышает выживаемость. Причиной смерти становятся обычно осложнения гиперкальциемии (аритмия, почечная недостаточность, панкреатит) [2].

Ограничения данной работы

Проведен ретроспективный анализ данных, поэтому в некоторых случаях отсутствует информация о дооперационном уровне ПТГ и показаниях к выбору вида операции. Нет данных об уровне продукции парафибромина. Длительность наблюдения после операции почти у половины пациентов не превышала 1 года, что не позволяет оценить частоту поздних рецидивов. Эффективность лечения сорафенибом не представляется возможным оценить в полной мере, так как пациентка наблюдалась только 5 мес после операции, и о ее дальнейшей судьбе, включая причину смерти, информация получена от родственников.

Заключение

Вероятность выявления РПЩЖ повышается по мере увеличения размера опухоли и повышения уровня кальция. Оптимальным методом лечения представляется расширенная резекция единым блоком, которая снижает частоту рецидивов. При наличии отдаленных метастазов также предпочтительно хирургическое лечение. При невозможности резекции стоит рассмотреть возможность локальной деструкции или эмболизации. Системная терапия сорафенибом может рассматриваться в качестве экспериментального метода лечения, однако требует дальнейшего изучения. Важным компонентом лечения неоперабельного РПЩЖ является коррекция гиперкальциемии. Больные РПЩЖ, даже при нормализации уровня кальция и ПТГ после операции, требуют длительного наблюдения, регулярного контроля уровня кальция и ПТГ, так как возможны рецидивы спустя многие годы после лечения.

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

- Cetani F, Pardi E., Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2016;39(6):595–606. DOI: 10.1007/s40618-016-0447-3.
- Givi B., Shah J.P. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):498–507. DOI: 10.1016/j.clon.2010.04.007.
- Cinque L., Sparaneo A., Salcuni A.S. et al. *MEN1* gene mutation with parathyroid carcinoma: first report of a familial case. *Endocr Connect* 2017;6(8):886–91. DOI: 10.1530/ec-17-0207.
- Cardoso L., Stevenson M., Thakker R.V. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat* 2017;38(12):1621–48. DOI: 10.1002/humu.23337.
- Howell V.M., Haven C.J., Kahnoski K. et al. *HRPT2* mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet* 2003;40(9):657–63. DOI: 10.1136/jmg.40.9.657.
- Guarnieri V., Battista C., Muscarella L.A. et al. *CDC73* mutations and parafibromin immunohistochemistry in parathyroid tumors: clinical correlations in a single-centre patient cohort. *Cell Oncol (Dordr)* 2012;35(6):411–22. DOI: 10.1007/s13402-012-0100-x.
- Wilkins B.J., Lewis J.S. Jr. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol* 2009;3(2):140–9. DOI: 10.1007/s12105-009-0115-4.
- Cetani F., Frustaci G., Torregrossa L. et al. A nonfunctioning parathyroid carcinoma misdiagnosed as a follicular thyroid nodule. *World J Surg Oncol* 2015;13:270. DOI: 10.1186/s12957-015-0672-9.
- Ferraro V., Sgaramella L.I., Di Meo G. et al. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single centre experience. *BMC Endocr Disord* 2019;19(Suppl 1):46. DOI: 10.1186/s12902-019-0368-1.
- Cetani F., Pardi E., Marcocci C. Parathyroid carcinoma. *Front Horm Res* 2019;51:63–76. DOI: 10.1159/000491039.
- Artinyan A., Guzman E., Maghami E. et al. Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4039–41. DOI: 10.1200/jco.2007.15.9038.
- Tochio M., Takaki H., Yamakado K. et al. A case report of 20 lung radiofrequency ablation sessions for 50 lung metastases from parathyroid carcinoma causing hyperparathyroidism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(3):657–9. DOI: 10.1007/s00270-009-9730-4.
- DasGupta R., Shetty S., Keshava S.N. et al. Metastatic parathyroid carcinoma treated with radiofrequency ablation: a novel therapeutic modality. *Australas Med J* 2014;7(9):372–5. DOI: 10.4066/amj.2014.2084.
- Rozhinskaya L., Pigarova E., Sabanova E. et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017;2017:16-0113. DOI: 10.1530/edm-16-0113.
- Talat N., Schulte K.M. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2156–74. DOI: 10.1245/s10434-010-1003-6.
- Ryhanen E.M., Leijon H., Metso S. et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol* 2017;56(7):991–1003. DOI: 10.1080/0284186x.2017.1306103.
- Baloch Z.W., Livolsi V.A. Parathyroids morphology and pathology. In: *Parathyroids: basic and clinical concepts*. Ed. by J.P. Bilezikian, R. Marcus, M.A. Levine et al. 3rd edn. Academic Press, 2015. Pp. 23–36. DOI: 10.1016/b978-0-12-397166-1.00001-1.
- Lee P.K., Jarosek S.L., Virnig B.A. et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007;109(9):1736–41. DOI: 10.1002/cncr.22599.
- Favia G., Lumachi F., Polistina F., D'Amico D.F. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg* 1998;22(12):1225–30. DOI: 10.1007/s002689900549.
- Shane E. Clinical review 122: parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):485–93. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7207.
- Deandreis D., Terroir M., Al Ghuzlan A. et al. ¹⁸Fluorocholine PET/CT in parathyroid carcinoma: a new tool for disease staging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1941–2. DOI: 10.1007/s00259-015-3130-6.
- Andersen K.F., Albrecht-Beste E. Brown tumors due to primary hyperparathyroidism in a patient with parathyroid carcinoma mimicking skeletal metastases on (18)F-FDG PET/CT. *Diagnostics(Basel)* 2015;5(3):290–3. DOI: 10.3390/diagnostics5030290.
- Tsushima Y., Sun S., Via M.A. Brown tumors secondary to parathyroid carcinoma masquerading as skeletal metastases on 18F-FDG PET/CT: a case report. *AACE Clin Case Rep* 2019;5(4):e230–2. DOI: 10.4158/accr-2018-0633.
- Agarwal G., Mishra S.K., Kar D.K. et al. Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132(6):1075–83. DOI: 10.1067/msy.2002.128484.
- Montenegro F.L., Chammass M.C., Juliano A.G. et al. Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(4):707–11. DOI: 10.1590/s0004-27302008000400019.
- Mauz P.S., Stiegler M., Holderried M., Brosch S. Complications of ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of the thyroid and parathyroid glands. *Ultraschall Med* 2005;26(2):142–5. DOI: 10.1055/s-2005-857867.
- Qiu Z.L., Wu C.G., Zhu R.C. et al. Unusual case of solitary functioning bone metastasis from a “parathyroid adenoma”: imagiologic diagnosis and treatment with percutaneous vertebroplasty – case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3555–61. DOI: 10.1210/jc.2013-2014.
- Munson N.D., Foote R.L., Northcutt R.C. et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003;98(11):2378–84. DOI: 10.1002/cncr.11819.
- Storvall S., Ryhanen E., Bensch F.V. et al. Recurrent metastasized parathyroid carcinoma-long-term remission after combined treatments with surgery, radiotherapy, cinacalcet, zoledronic acid, and temozolomide. *JBM Plus* 2019;3(4):e10114. DOI: 10.1002/jbm4.10114.

Вклад авторов

Н.В. Северская: курирование пациентов, концепция исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных и написание текста;

А.А. Ильин: обследование пациентов, сбор и обработка данных;

И.В. Чеботарева: сбор и обработка данных, лабораторная диагностика;

Н.В. Желонкина: сбор данных, выполнение ультразвукового исследования;

В.В. Полькин, П.А. Исаев, Д.Н. Дербугов: сбор данных, проведение операций;

С.О. Подвязников: научное редактирование.

Authors' contributions

N.V. Severskaya: observation of patients, developing the study design, reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

A.A. Ilyin: patient examination, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.V. Chebotareva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, laboratory diagnostics;

N.V. Zhelonkina: obtaining data for analysis, ultrasound examination;

V.V. Polkin, P.A. Isaev, D.N. Derbugov: obtaining data for analysis, surgical treatment;

S.O. Podvyaznikov: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>

И.В. Чеботарева / I.V. Chebotareva: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5641>

Н.В. Желонкина / N.V. Zhelonkina: <https://orcid.org/0000-0003-4514-4123>

В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>

П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>

Д.Н. Дербугов / D.N. Derbugov: <https://orcid.org/0000-0002-4275-4842>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено 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: 12.07.2020. **Принята к публикации:** 22.09.2020.

Article submitted: 12.07.2020. **Accepted for publication:** 22.09.2020.

Тактика лечения пациентов с эстезионейробластомой и отдаленные результаты

Е.Р. Оганян¹, А.М. Мудунов¹, С.Б. Алиева¹, Н.А. Пирогова¹, А.А. Маркович¹, Л.А. Курбанова²

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Ерануи Размиковна Оганян eran_oganyan@mail.ru

Цель исследования — обобщить клинический опыт лечения эстезионейробластомы (ЭНБ), накопленный в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы. Проанализированы данные 115 пациентов с ЭНБ, которые прошли лечение в период с 1965 по 2019 г.

Результаты. Общая 15-летняя выживаемость в 1,2–1,7 раза выше при комплексном лечении ($47,7 \pm 11,3$ %), чем при других его вариантах. Уровень 3-, 5-, 10-летней безрецидивной выживаемости ($49,3 \pm 11,8$ %) и медиана выживаемости (7,2 года) при использовании комплексного метода являются наиболее высокими. Химиолучевая терапия оказалась эффективной у 34,8 % пациентов с местно-распространенной ЭНБ, а у 9 (20,0 %) из 45 пациентов привела к частичному регрессу, что свидетельствует о возможности сдерживания агрессивного течения опухоли и увеличения продолжительности жизни. Хирургические операции, назначенные 64 пациентам как самостоятельное лечение и в комбинации с химио- и лучевой терапией, удалось выполнить в запланированном объеме у 43 (67,1 %) из 64 пациентов, условно-радикальные операции проведены у 5 (7,8 %) из 64, нерадикальные операции — у 16 (25,1 %).

Заключение. Наиболее эффективной тактикой лечения местно-распространенной ЭНБ является комбинация хирургического, лучевого, химиотерапевтического методов. Оптимальным представляется проведение химиолучевой терапии на 1-м этапе и операции на 2-м этапе лечения. Чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии влияет на непосредственные и отдаленные результаты лечения. При планировании консервативного лечения после хирургического являются оправданными условно-радикальные хирургические вмешательства при местно-распространенных ЭНБ. Тактика лечения определяется распространенностью поражения (стадией), злокачественностью, пролиферативной активностью опухоли, возрастом и соматическим состоянием пациента, наличием сопутствующих патологий. Многофакторный анализ показал, что все методы лечения не ухудшают прогноз жизни пациента. Наиболее значимыми факторами, ухудшающими прогноз лечения, оказались распространенность опухолевого процесса Т3–4, поражение регионарных лимфатических узлов до начала лечения, отдаленное метастазирование, IV степень злокачественности, индекс Ki-67 >21 %.

Ключевые слова: эстезионейробластома, полость носа, методы лечения, эффективность, продолжительность жизни

Для цитирования: Оганян Е.Р., Мудунов А.М., Алиева С.Б. и др. Тактика лечения пациентов с эстезионейробластомой и отдаленные результаты. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):27–40.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-27-40



Treatment strategy for patients with esthesioneuroblastoma and long-term outcomes

E.R. Oganyan¹, A.M. Mudunov¹, S.B. Alieva¹, N.A. Pirogova¹, A.A. Markovich¹, L.A. Kurbanova²

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

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

The study objective is to summarize clinical experience in the treatment of esthesioneuroblastoma (ENB) accumulated by specialists at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Materials and methods. We analyzed the data of 115 ENB patients who had undergone treatment between 1965 and 2019.

Results. The 15-year overall survival rate was 1.2–1.7 times higher in patients receiving comprehensive treatment (47.7 ± 11.3 %) than in those receiving other types of therapy. In addition to that, comprehensive treatment ensured the highest rates of 3-year, 5-year, and 10-year relapse-free survival (49.3 ± 11.8 %), as well as the longest median survival (7.2 years). Chemoradiotherapy was effective in 34.8 % of patients with locally advanced ENB, while in 9 out of 45 patients (20.0 %), it resulted in partial response, which suggests that such treatment can control aggressive disease course and increase survival. Surgical treatment (alone or in combination with chemotherapy and radiotherapy) was indicated for 64 patients. However, only in 43 of them (67.1 %), it was performed as originally planned. Five patients (7.8 %) had partially radical surgeries and sixteen patients (25.1 %) had non-radical surgeries.

Conclusion. The most effective treatment strategy for locally advanced ENB is a combination of surgery, chemotherapy, and radiotherapy. Chemoradiotherapy at the first stage followed by surgery was found to be an optimal treatment scheme. Tumor sensitivity to chemo- and radiotherapy affects both short-term and long-term treatment outcomes. Partially radical surgeries for locally advanced ENB are acceptable if conservative treatment is planned after operation. Treatment strategy should depend on the tumor spread (stage), grade, and proliferative activity, as well as patient's age, somatic status, and comorbidities. Multivariate analysis has demonstrated that none of treatment methods decrease survival. The most significant factors negatively affecting the prognosis were as follows: T3–4 tumor, involvement of regional lymph nodes before treatment initiation, distant metastasis, grade IV tumor, and Ki-67 index >21 %.

Key words: esthesioneuroblastoma, nasal cavity, treatment methods, efficacy, survival

For citation: Oganyan E.R., Mudunov A.M., Alieva S.B. et al. Treatment strategy for patients with esthesioneuroblastoma and long-term outcomes. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(3):27–40. (In Russ.).

Введение

Среди злокачественных новообразований, локализующихся в полости носа, доля эстезионеуробластом (ЭНБ), по данным большинства исследователей, составляет от 3 до 16 % [1–5]. Эта редкая нейроэпителиальная опухоль обонятельной области носа встречается у лиц обоих полов, у взрослых и у детей. Первичная ЭНБ характеризуется прогрессивным ростом с разрушением окружающих структур и интракраниальным распространением, неспецифической симптоматикой, регионарным и отдаленным метастазированием, склонностью к рецидивированию.

В большинстве публикаций распространенность ЭНБ оценивается по схеме, предложенной в 1976 г. S. Kadish и соавт. [5] и дополненной в 1993 г. A. Morita и соавт. [6]. В ряде современных источников распространенность ЭНБ оценивают по измененной классификации TNM. Результаты метаанализов данных, накопленных за десятилетия ретроспективных наблюдений, достаточно противоречивы в отношении выживаемости и прогноза. Отсутствие единой системы для определения стадии ЭНБ не способствует выработке единого подхода к лечению.

На поздней стадии ЭНБ диагностируют более чем в 80 % случаев; при этом наблюдается сочетанное поражение полости носа, околоносовых пазух, костных и мягкотканых структур лицевого черепа, нередко полости черепа и мозга. Это требует использования эффективных методов диагностики и лечения.

Стандартом лечения первичной ЭНБ на настоящий момент большинство исследователей считают хирургическое вмешательство и лучевую терапию (ЛТ) (в сочетании с химиотерапией (ХТ) или без нее), однако на ранней стадии допускают возможность хирургического лечения или ЛТ [7–11]. Наиболее общепринятой хирургической методикой с доказанной эффективностью и минимальными побочными эффектами при ЭНБ (за исключением генерализованного процесса и отдаленных метастазов) в настоящее время является краниофациальная резекция [3, 4, 12, 13]. Хорошие результаты дает малоинвазивное эндоскопическое вмешательство [14]. Чувствительность ЭНБ к ХТ и ЛТ по-

зволяет активно использовать их в комбинированном и комплексном лечении. Степень регресса опухоли определяет объем хирургического вмешательства, при выраженном регрессе открывается возможность проведения эффективного консервативного лечения [15–21].

Тактика лечения ЭНБ зависит от многих факторов, влияющих на результаты. На прогноз заболевания влияют распространенность процесса, степень дифференцировки опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов, методика лечения.

Цель исследования — обобщить клинический опыт лечения ЭНБ, накопленный в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы

В исследование включены данные о 115 пациентах с ЭНБ, которые лечились и наблюдались в центре в период с 1965 по 2019 г. Для описания анатомической распространенности первичной опухоли, наличия регионарных и отдаленных метастазов мы применили классификацию TNM для полости носа, решетчатой пазухи (табл. 1) [22].

У 4 (3,5 %) пациентов была I стадия, у 15 (13,0 %) — II стадия, у 16 (14 %) — III стадия, у 80 (69,6 %) — IV стадия, в том числе IVA — у 42 (36,5 %), IVB — у 33 (28,7 %), IVC — у 5 (4,3 %). Без метастазов поступили 87 (75,6 %) пациентов. У 15 из 28 пациентов с регионарными метастазами опухолевый процесс локализовался в полости носа, у 13 — в решетчатой пазухе, в большинстве случаев регионарные метастазы носили множественный инфильтративный характер и в сочетании с распространенной первичной опухолью и отдаленными метастазами свидетельствовали о генерализованном процессе. Из 115 пациентов 13 (11,3 %) поступили в центр после проведенных в других лечебных учреждениях расширенных диагностических операций, в ходе которых был применен наружный или эндоскопический доступ и, кроме частичной или тотальной биопсии видимого новообразования, проведено выскабливание слизистой оболочки одной, двух или всех околоносовых пазух. Такие оперативные вмешательства мы

Таблица 1. Распределение пациентов с эстезионеуробластомой по стадиям и в соответствии с классификацией TNM

Table 1. Distribution of patients with esthesioneuroblastoma by their TNM stages

Стадия Stage	Число пациентов, % Number of patients, %	Т	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.							
			N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	M1	Итого Total
I	3,5	T1	4	—	—	—	—	—	—	4
II	13,0	T2	15	—	—	—	—	—	—	15
III	14,0	T3	15	1	—	—	—	—	—	16
IVA	36,5	T3	—	—	—	—	1*	—	—	1
		T4a	34	1	1	1	4*	—	—	41
IVB	28,7	T3	—	—	—	—	—	1	—	1
		T4a	—	—	—	—	—	1*	—	1
		T4b	18	4	—	4	2*	3	—	31
IVC	4,3	T2	1	—	—	—	—	—	1	1
		T3	—	—	—	—	—	1*	1	1
		T4a	—	—	—	—	—	1*	1	1
		T4b	—	—	—	—	1*	1*	2	2
Всего Total			87	6	1	5	8	8	5	115

* Пациенты с двусторонними регионарными метастазами.

* Patients with bilateral regional metastases.

квалифицировали как нерадикальные: у 7 пациентов выявлена остаточная опухоль, у 6 — активный продолжающийся рост опухоли.

Мы также проанализировали распространенность ЭНБ в соответствии с классификацией Kadish—Morita: стадия A была у 4 (3,5 %), B — у 21 (18,3 %), C — у 61 (53,0 %), D — у 33 (25,2 %) пациентов. По степени злокачественности чаще (в 61,7 % случаев) опухоли были низкодифференцированными (G_3) и недифференцированными (G_4), в 38,3 % — высокодифференцированными (G_1) и умеренно-дифференцированными (G_2), при этом в 5,8 % случаев степень дифференцировки в отдельных участках опухоли была различной.

В лечении ЭНБ применялся весь комплекс методов: хирургический, лучевой, химиотерапевтический самостоятельно или комплексно в зависимости от распространенности опухоли (стадии), возраста, соматического состояния, сопутствующей патологии, согласия пациента (табл. 2).

До настоящего времени хирургическое вмешательство занимает ведущее место в комплексе методов лечения ЭНБ. Характеристика всего объема хирургического лечения (55 пациентов с первичной опухолью и 9 пациентов с рецидивным процессом) представлена в табл. 3.

Хирургические вмешательства проводятся в том же объеме, как и при других злокачественных опухолях полости носа и верхнечелюстной пазухи, однако имеют особенности при интракраниальном распространении. Стандартной операцией по поводу ЭНБ полости носа ранних стадий считается вариант трансфасциального субкраниального доступа — боковая ринотомия, которая позволяет выполнить удаление опухоли из полости носа с резекцией передней и медиальной стенок верхнечелюстной пазухи, резекцией клеток решетчатого лабиринта, передней стенки клиновидной пазухи. Разрушение костных структур верхнечелюстной пазухи, решетчатой пазухи, носовых костей, твердого неба, скуловой кости, крыловидных отростков диктует необходимость тотальной резекции верхней челюсти на стороне поражения. Вовлечение в процесс медиальной и нижнеглазничной стенок орбиты расширяет оперативное вмешательство за счет резекции указанных структур, но при условии отсутствия поражения тканей орбиты.

В последнее десятилетие получили развитие органосохраняющие методики оперативного вмешательства при опухолях полости носа, предполагающие применение малоинвазивного трансназального эндоскопического доступа, что обеспечивает радикальное удаление

Таблица 2. Характеристика пациентов, перенесших хирургическое лечение эстезионейробластомы

Table 2. Characteristics of patients who have undergone surgical treatment for esthesioneuroblastoma

Характеристика Characteristics	Хирургическое лечение как самостоятельный метод Surgery alone	Комбинированное лечение Combination treatment	Комплексное лечение Comprehensive treatment	Итого Total
Пол, абс.: Gender, abs.:				
женщины females	6	9	16	31
мужчины males	1	8	15	24
Средний возраст, лет: Mean age, years:				
средний по выборке, $M \pm m$ mean age in the sample, $M \pm m$	47,6 $\pm$ 7,9	45,3 $\pm$ 3,9	37,6 $\pm$ 3,6	—
женщин females	46,8	47,2	35,0	
мужчин males	52,0	43,1	40,0	
Стадия по классификации Kadish—Morita, абс.: Kadish—Morita stage, abs.:				
A	1	1	2	4
B	3	9	4	16
C	3	6	20	29
D	0	1	5	6
Распространенность по TNM, абс.: TNM stage, abs.:				
T1	1	1	2	4
T2	3	7	2	12
T3	3	5	5	13
T4a	—	3	21	24
T4b	—	2	6	8
Наличие метастазов в регио- нарных лимфатических узлах по TNM, абс.: Metastases in regional lymph nodes (TNM stage), abs.:				
N1	—	1	2	3
N2a	—	—	1	1
N2b	—	—	1	1
N2c	—	—	1	1
Наличие отдаленных метаста- зов по TNM, абс. Distant metastases (TNM stage), abs.	—	—	—	—

опухоли. Трансназальные эндоскопические операции проведены у 18,7 % пациентов (у 2 с T2, у 2 с T3, у 2 с T4a, у 2 с T4b и у 4 с рецидивом ЭНБ после лечения (после комплексного — T4aN0M0, после комбинированного — T2N0M0, после хирургического — T2N0M0, после ЛТ — T3N0M0)).

Результаты

Из 64 пациентов (55 с первичными опухолями и 9 с рецидивами) выполнить операцию в запланированном объеме нам удалось у 43 (67,1 %). Условно

радикальными операции были в 5 (7,8 %) из 64 случаев, нерадикальными — в 16 (25 %) (у 13 пациентов с первичными опухолями и у 3 пациентов с рецидивами).

Операция как самостоятельный вариант лечения проведена у 12,5 % пациентов с распространенностью процесса T1 ($n = 1$), T2 ($n = 3$), T3 ($n = 3$) (со стадией A ($n = 1$), B ($n = 3$), C ($n = 3$) по Kadish—Morita). Иссекали опухоль полости носа с резекцией верхней и средней носовых раковин, медиальной, передней стенок верхнечелюстной пазухи, резекцией клеток решетчатого лабиринта ($n = 2$) с ситовидной пластиной

Таблица 3. Виды доступов и объем хирургических операций при лечении эстезионейробластомы

Table 3. Type of surgical approaches and volume of surgery used in the treatment of esthesioneuroblastoma

Доступ Approach	Вид и объем хирургического вмешательства Type and volume of surgery	Число пациентов Number of patients
Боковая ринотомия Lateral rhinotomy	Удаление опухоли из полости носа и решетчатого лабиринта Removal of the tumor from the nasal cavity and ethmoidal labyrinth	25 (2)
	Удаление опухоли из полости носа и решетчатого лабиринта: Removal of the tumor from the nasal cavity and ethmoidal labyrinth:	8
	с резекцией медиальной, передней стенок верхнечелюстной пазухи with the resection of medial and frontal maxillary sinus walls	9 (2)
	с частичной резекцией верхней челюсти with maxillary resection	2
	с тотальной резекцией верхней челюсти with total maxillary resection	3 (1)
	с резекцией нижнеглазничной и медиальной стенок орбиты with resection of the inferior and medial orbital walls	1
Комбинированный краниофациальный доступ Combined craniofacial approach	с расширенной резекцией верхней челюсти (экзентерацией орбиты, резекцией крыловидного отростка) with extensive maxillary resection (orbital exenteration, resection of the pterygoid process)	
	Краниофациальная резекция опухолей с интракраниальным ростом, исходящих из полости носа и решетчатого лабиринта Craniofacial resection of intracranial tumors originating from the nasal cavity and ethmoidal labyrinth	8
Комбинированный кранионазальный доступ Combined cranionasal approach	Удаление из полости носа и решетчатого лабиринта, верхнечелюстной пазухи опухоли с интракраниальным ростом Removal of the tumor with intracranial growth from the nasal cavity and ethmoidal labyrinth, maxillary sinus	1
	Удаление из решетчатого лабиринта опухоли с распространением в переднюю черепную ямку Removal of the tumor of the ethmoidal labyrinth invading the anterior cranial fossa	1
Передний субкраниальный доступ Anterior subcranial approach	Удаление из решетчатого лабиринта опухоли с распространением в переднюю черепную ямку Removal of the tumor of the ethmoidal labyrinth invading the anterior cranial fossa	2
Трансназальный доступ Transnasal approach	Удаление опухоли из полости носа Removal of the tumor from the nasal cavity	8 (2)
	Удаление опухоли из решетчатого лабиринта Removal of the tumor from the ethmoidal labyrinth	4 (2)

Примечание. В скобках указаны пациенты, оперированные повторно по поводу рецидива.

Note. Patients who were operated on for the second time due to relapse are indicated by parentheses.

($n = 1$), медиальной стенки орбиты ($n = 2$) с экзентерацией орбиты ($n = 1$), краниофациальной резекцией ($n = 1$).

Комбинированное лечение прошли 17 (14,8 %) из 115 пациентов: ЛТ на 1-м этапе и операция на 2-м этапе — у 7 (41,2 %), операция на 1-м этапе и ЛТ на 2-м этапе — у 8 (47,0 %), ХТ и операция в различной последовательности — у 2 (11,8 %).

В комбинированном лечении с предоперационной ЛТ на 1-м этапе ($n = 7$) использован метод дистанционной гамма-терапии со стандартным фракционированием (разовая очаговая доза 2 Гр в день 5 дней в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) 34–50 Гр). У 2 пациентов предоперационное облучение первичной опухоли проведено с полной радикальной СОД (64–70 Гр). Показанием к операции был регресс опухоли менее чем на 50 % и наличие остаточной опухоли после радикальной дозы облучения ($n = 2$). В результате предоперационной ЛТ частичный регресс стал основанием для уменьшения объема планируемой операции у 4 (57,1 %) пациентов.

Послеоперационный курс ЛТ проведен у 8 пациентов с распространенностью первичной опухоли Т2 ($n = 3$), Т3 ($n = 3$), Т4а ($n = 2$). Показанием к ЛТ был нерадикальный характер операций, а также операционные находки, внесшие коррективы в данные дооперационного обследования. Условия для послеоперационной ЛТ были продиктованы характером и объемом проведенных операций. ЛТ осуществлялась методами

дистанционной гамма-терапии, фотонной терапии с фракционированием дозы (разовая очаговая доза 2,0–2,4 Гр в день, СОД 25–40 Гр) у 5 пациентов и в полной радикальной СОД 60–67 Гр у 3 пациентов с распространенностью T2, T3, T4a через 3–8 нед после выполненной на 1-м этапе операции.

Дооперационная ХТ по схеме ТАР и краниоорбитофациальная резекция выполнены у пациента с распространенностью процесса T4b. Послеоперационную ХТ по схеме АСОР + Рт провели у пациента с распространенным (T2) поражением полости носа после не-радикальной операции по Денкеру.

Комплексное лечение заключалось в применении всех методов лечения (ХТ, ЛТ, операция) в различных сочетаниях. Комплексное лечение прошел 31 (26,9 %) из 115 пациентов с распространенностью первичной опухоли T1 (6,4 %), T2 (6,4 %), T3 (13,0 %), T4a (58,1 %), T4b (16,1 %), регионарные метастазы имелись у 5 (16,1 %) пациентов. Стадия А по классификации Kadish–Morita была у 2 пациентов, В – у 4, С – у 20, D – у 5. Первичная опухоль локализовалась в полости носа у 18, в решетчатой пазухе – у 13 пациентов. В опухолевый процесс была вовлечена орбита в 15 (48,4 %) из 31 случая, основная пазуха – в 11 (35,5 %), лобная пазуха – в 4 (13,0 %), подвисочная и крылонебная ямки – в 1 (3,2 %), передняя черепная ямка – в 10 (32,2 %). Показанием к комплексному лечению пациентов с распространенностью процесса T1 и T2 были нерадикальные операции, выполненные по месту жительства ($n = 4$).

Комплексное лечение с химиолучевой терапией (ХЛТ) на 1-м этапе проведено у 18 (58 %) из 31 пациента. Цель комплексного лечения – стабилизация агрессивного опухолевого прогресса, регресс опухоли и метастазов, позволяющие завершить лечение радикальной операцией. В этой группе сочетали ХТ с ЛТ в различных вариантах, соответствующих поставленным задачам. Для системной ХТ ЭНБ наиболее эффективными препаратами являются цисплатин, адриамицин, доксорубицин, винкристин, циклофосфан, карбоплатин, этопозид, ифосфамид, циклофосфамид. ХЛТ не дала эффекта у 2 пациентов, обеспечила стабилизацию у 2, регресс менее чем на 50 % – у 9. У 5 пациентов определена остаточная опухоль. У 1 пациента отсутствовал ответ со стороны метастазов, что стало показанием к проведению следующего этапа лечения – операции (через 2–8 нед после 1-го этапа).

Комплексное лечение с операцией на 1-м этапе выполнено у 13 (42,0 %) из 31 пациента. Процесс, вышедший за пределы полости носа, выявлен у 11 (84,6 %) из 13: была вовлечена орбита у 46,1 %, основная пазуха – у 30,7 %, передняя черепная ямка – у 46,1 %. Значительная распространенность опухолевого процесса (84,6 %) и нерадикальный характер операций (53,8 %) стали показанием к дополнительной послеоперационной ХЛТ.

Консервативная терапия. Показаниями к консервативному лечению были распространенный опухолевый процесс, высокая степень злокачественности с агрессивным клиническим течением, наличие противопоказаний к хирургическому лечению и отказ от операции.

Облучение первичной опухоли и шейно-надключичных зон с включением средостения проводилось по радикальной программе с 2 или 3 полей в соответствии с размерами поражения. Границы зоны облучения расширялись в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Лучевая терапия в самостоятельном варианте проведена у 11 пациентов. Сочетанное поражение имело место у всех 11 пациентов: у 5 в опухолевый процесс была вовлечена носоглотка, у 4 – орбита, у 4 – верхнечелюстная пазуха, в том числе у 1 – с мягкими тканями верхней челюсти, у 2 – клиновидная пазуха, причем в 2 случаях поражение полости носа и решетчатой пазухи было двусторонним. У 1 пациента было диагностировано поражение крылонебной ямки, турецкого седла с распространением в среднюю черепную ямку. Таким образом, у 8 пациентов процесс был неоперабельным ввиду большой распространенности первичной опухоли и наличия регионарных ($n = 2$) и отдаленных ($n = 1$) метастазов. Два пациента отказались от операции, включенной в план комбинированного лечения.

Химиотерапия применяется в лечении распространенных форм ЭНБ в программе консервативной ХЛТ, а также в адьювантном режиме как средство, сдерживающее агрессивный опухолевый рост. Курсы ХТ проводят в сочетании с ЛТ последовательно или одновременно на дооперационном этапе (особенно в случае значительного местного распространения, наличия регионарных или отдаленных метастазов) или после операции как завершающий этап лечения. В случае неоперабельной остаточной опухоли, локального и регионарного рецидива, отдаленных метастазов, когда возможности ЛТ исчерпаны, назначают адьювантную ХТ. В комплексном консервативном лечении ХТ играет важную роль и дает возможность получить радикальный эффект у определенной группы пациентов, т.е. достичь полного регресса опухоли. Лекарственное лечение проводится строго по индивидуальной программе для каждого пациента с учетом особенностей опухолевого процесса, возраста, наличия хронических сопутствующих заболеваний. При ЭНБ обычно назначают от 1 до 8 курсов с учетом этапов планируемого комплексного лечения и возможной последующей коррекции в зависимости от эффективности и переносимости терапии. Как самостоятельный метод ХТ может использоваться только как паллиативное лечение с целью замедления роста и метастазирования опухоли (табл. 4). В комплексном симптоматическом лечении ХТ способна уменьшить выраженность болевых,

воспалительных и других патологических симптомов и улучшить качество жизни.

Таблица 4. Распределение пациентов, прошедших химиотерапию, в зависимости от использования других методов лечения

Table 4. Distribution of patients who have undergone chemotherapy depending on the method of treatment

Вид химиотерапии Type of chemotherapy	В комбинированном лечении Combination	В комплексном лечении Comprehensive	В плане химиолучевой терапии Chemoradiotherapy	Как самостоятельный метод Chemotherapy alone
Полихимиотерапия Polychemotherapy	2	31	46	3
Поддерживающая Supporting	—	2	4	—

Химиотерапия проведена у 82 (71,3 %) из 115 пациентов с ЭНБ (практически у всех в сочетании с другими методами, в 59,8 % случаев — в составе консервативного лечения, в основном ХЛТ). В самостоятельном варианте ПХТ проведена у 3 (3,7 %) из 82 пациентов. Поддерживающая ХТ, предназначенная для профилактики рецидивов злокачественного новообразования после завершения основного курса ХТ, проведена у 6 (7,3 %) из 82 пациентов.

Химиолучевая терапия состоит в одновременном или последовательном применении ХТ вместе с ЛТ с целью усиления повреждающего воздействия последней на наиболее чувствительные к ней пролиферирующие клетки опухоли и с целью повышения их чувствительности. Наиболее эффективным считается сочетание доксорубина, винкристина, циклофосфана, преднизолона — схема ACOP, в сочетании с цисплатином — схема ACOP + Pt, которая является основной (цисплатин может быть заменен карбоплатином по схеме Кальверта AUC-5). ЛТ осуществляется в 2 этапа по радикальной программе. ХЛТ прошли 46 (40 %) из 115 первичных пациентов (табл. 5).

У большинства (80,4 %) пациентов проведена ХЛТ в режиме индукционном или индукционно-одновременном варианте. У 40 (87 %) из 46 была IV стадия, причем у 18 (39,1 %) из них — регионарные метастазы, у 3 (7,5 %) — отдаленные метастазы. У пациентов с IVA и IVB стадиями использованы все варианты ХЛТ.

Рост первичной опухоли после лечения продолжался у 45 (39,8 %) и у 39 из них завершился летальным исходом в течение 1–3 мес. Наиболее выраженное прогрессирование выявлено после ХЛТ (64,4 %), ЛТ (36,4 %), менее выраженное — после комплексного (23,3 %) и комбинированного (11,8 %) лечения.

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от варианта химиолучевого лечения и стадии по TNM

Table 5. Distribution of patients depending on the type of chemoradiotherapy and TNM stage

Варианты химиолучевой терапии Variant of chemoradiotherapy	Число пациентов в зависимости от стадии Number of patients depending on the TNM stage					Всего Total	
	II	III	IVA	IVB	IVC	абс. abs.	%
Индукционная Induction	2	—	7	7 (4)	(2)	18	39,1
Индукционно-одновременная Simultaneous induction	—	3	7 (3)	8 (5)	(1)	19	41,3
Одновременная Simultaneous	—	1	1	2	—	4	8,7
Адьювантная химиотерапия с лучевой терапией на 1-м этапе Adjuvant chemotherapy with radiotherapy at stage 1	—	—	2 (1)	3 (2)	—	5	10,9
Итого Total	2	4	17	20	3	46	100,0

Примечание. В скобках указано число пациентов с регионарными метастазами.

Note. Patients with regional metastases are indicated by parentheses.

Прогрессирование в ранние сроки имело место у пациентов с IV стадией, регионарными ($n = 18$) и отдаленными ($n = 13$) метастазами. На данный момент находятся под наблюдением 6 пациентов с остаточной опухолью без активного прогрессирования на фоне лечения (продолжительность наблюдения 1 до 11 лет) (табл. 6).

Процесс рецидивирования мы оценивали в течение от 6 мес после окончания лечения.

После **хирургического лечения в самостоятельном варианте** ($n = 7$) рецидивы возникли у 4 (57,1 %) пациентов с распространенностью T2 ($n = 1$) и T3 ($n = 3$) в сроки от 9 мес до 4 лет, в среднем $2,8 \pm 0,0$ года. Неоперабельные регионарные метастазы диагностированы у 1 пациента через 6 лет после краниофациальной резекции опухоли T2N0M0 (динамическое наблюдение прекращено спустя 5 лет без признаков заболевания). От прогрессирующего рецидива умер 1 (14,2 %) пациент, от других причин (без рецидивов и метастазов) — 2 пациента через 12 и 14 лет после операции. Живы 3 (42,9 %) пациента без признаков прогрессирования и 1 (14,2 %) с регионарными метастазами без рецидива опухоли. Причиной рецидива у 2 пациентов стал неадекватный объем операции: не была удалена ситовидная пластинка, к которой опухоль интимно прилегала. Рецидив диагностирован через 9 мес.

Таблица 6. Результаты лечения эстезионейробластомы в зависимости от метода
Table 6. Treatment outcomes in patients with esthesioneuroblastoma depending on treatment

Метод лечения Treatment	Число пациентов Number of patients	Число пациентов с прогрессированием, абс. (%) Number of patients with progression, abs. (%)						Живы, абс. Alive, abs.			Умерли, абс. Death, abs.	
		с продолженным ростом continued tumor growth	с рецидивами relapses	с регионарными метастазами regional metastases	с отдаленными метастазами distant metastases	всего total	с рецидивами relapses	с регионарными метастазами regional metastases	всего total	без рецидивов и метастазов no relapses/metastases		
Хирургическое лечение как самостоятельный метод Surgery alone	7	—	4 (57,1)	1 (14,3)	—	4	—	1	3	2		
Комбинированное лечение: ЛТ, затем операция RT, then surgery операция, затем ЛТ surgery, then RT ХТ, затем операция chemotherapy, then surgery операция, затем ХТ surgery, then chemotherapy	17	2 (11,8)	7 (41,2)	4 (23,5)	4 (23,5)	11	(3)	(1)	6	1		
	7	—	4 (57,1)	1 (5,9)	—	3	(1)	—	4	1		
	8	1 (5,9)	3 (37,5)	3 (37,5)	3 (37,5)	7	(2)	(1)	1	—		
	1	1 (5,9)	—	—	—	—	—	—	1	—		
	1	—	—	—	1 (5,9)	1	—	—	—	—		
Комплексное лечение: ХЛТ, затем операция chemoradiotherapy, then surgery операция, затем ХЛТ surgery, then chemoradiotherapy	31 (1)	7 (23,3)	7 (23,3)	6 (20,0)	10 (33,3)	17	2	1	13	—		
	18	4 (22,2)	4 (22,2)	4 (22,2)	7 (38,9)	9	1	—	9	—		
	13 (1)	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (16,7)	3 (25,0)	8	1	1	4	—		
ХЛТ Chemoradiotherapy	46 (1)	29 (64,4)	5 (11,1)	18 (40,0)	12 (26,7)	14	—	—	31	2		
ЛТ RT	11	4 (36,4)	3 (27,3)	—	3 (27,3)	2	—	—	9	3		
ХТ Chemotherapy	3	3 (100,0)	—	2 (66,7)	—	—	—	—	3	—		
Всего Total	115 (2)	45	26	31	29	48	5	3	65	8		

Примечание. В скобках указаны пациенты, выбывшие из-под наблюдения после окончания лечения. ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия; ХТ — химиотерапия.

Note. Patient was lost to follow-up after treatment completion are indicated by parentheses. RT — radiation therapy.

Из прошедших **комбинированное лечение** рецидивы развились у 7 (41,2 %). Частота рецидивов после комбинированного лечения с предоперационной ЛТ составила 57,1 %, регионарных метастазов — 28,6 %, что аналогично результатам хирургического лечения. Безрецидивный период у этих пациентов составил от 11 мес до 2,7 года, в среднем $1,6 \pm 0,5$ года.

Лечение, включавшее операцию на 1-м этапе, которое проведено у 8 пациентов с распространенностью T2N0M0 ($n = 3$), T3N0M0 ($n = 3$), T4aN0M0 ($n = 2$), оказалось неэффективным. Безрецидивный период продолжался в среднем $1,8 \pm 0,6$ года. Регионарные метастазы выявлены в среднем через $3,8 \pm 1,2$ года, отдаленные метастазы — через 4,6 года.

Частота прогрессирования первичной опухоли и развития регионарных метастазов после лечения с использованием этих методик статистически значимо не различается. Показания к применению каждой методики определяются распространенностью процесса и схемой предшествующего лечения.

В группе комплексного лечения ($n = 31$) операция на 1-м этапе выполнена у 13 пациентов, выбыл из-под наблюдения 1 пациент. Рост опухоли при отсутствии эффекта от лечения продолжался у 3 (25 %) пациентов. Рецидивы возникли у 3 (25 %) пациентов в среднем через $3,8 \pm 1,0$ года, регионарные метастазы — у 16,7 %, отдаленные метастазы — у 25 % (через 3,1–8,6 года после лечения, в среднем через 4,6 лет). У некоторых пациентов они сопровождали рецидивный процесс. Метастазы локализовались в легких, костях, печени, оболочках мозга.

За период наблюдения умерли 4 (33,3 %) пациента в результате прогрессирования; живы 8 (66,7 %) пациентов на протяжении 1–22 лет, в среднем $8,6 \pm 2,5$ года.

Методика комплексного лечения с операцией на последнем этапе применена у 18 пациентов с распространенностью T4aN0M0 ($n = 10$), T4aN1M0 ($n = 1$), T4aN2bM0 ($n = 1$), T1N0M0 ($n = 1$), T2N0M0 ($n = 1$), T3N0M0 ($n = 1$), T4bN0M0 ($n = 3$). Непосредственный эффект ХЛТ как 1-го этапа комплексного лечения заключался в полном регрессе первичной опухоли у 2 (11,1 %) пациентов с распространенностью T1 и T4aN0M0, частичном регрессе (>50 %) при наличии остаточной опухоли — у 4 (22,2 %) пациентов с распространенностью T3–4aN0M0 и T4aN2bN0M0 и частичном регрессе (<50 %), т. е. стабилизации, у 12 (66,7 %) пациентов с распространенностью T2 ($n = 1$), T4a ($n = 7$), T4bN0M0 ($n = 3$) и T4aN1M0. Таким образом, частота выраженного регресса первичного очага составила 33,3 %.

В период наблюдения умерли в результате прогрессирования заболевания 9 (50 %) из 18 пациентов, из них 2 — без прогрессирования первичной опухоли. Живы 9 (50 %) пациентов на протяжении в среднем $7,7 \pm 1,8$ года. Результаты ХЛТ как 1-го этапа комплексного лечения статистически значимо не различались

у пациентов с выраженным регрессом первичного очага ($n = 8$) и слабо выраженным ответом ($n = 12$): живы соответственно 4 (50 %) из 8 и 5 (42 %) из 12 пациентов.

Лучевое лечение, предпринятое у 11 пациентов, у 4 (36,4 %) из них характеризовалось продолжающимся ростом опухоли в сроки от 1 до 3,5 мес и летальным исходом через 5–13 мес. Рецидив диагностирован у 3 (27,3 %) пациентов спустя 1,1–9,3 года. Безрецидивный период продолжался в среднем $4,1 \pm 2,6$ года. Умерли 9 (81,8 %) из 11 пациентов, у 3 из них отсутствовали признаки рецидива и метастазов через 24 и 44 года наблюдения, а у 2 причиной смерти стали рецидивы и отдаленные метастазы, возникшие через 4 и 5 лет. Таким образом, от прогрессирования умерли 6 (54,5 %) пациентов. Живы и продолжают наблюдаться 2 (18,2 %) пациента, 1 — без прогрессирования в течение 26 лет и 1 с остаточной опухолью после краниофациальной резекции рецидива ЭНБ (длительность наблюдения 3 года). Необходимо отметить, что в процессе наблюдения пациентов с процессом, соответствующим N0 ($n = 9$), регионарные метастазы выявлены не были.

В группе ХЛТ под наблюдением находились 45 из 46 пациентов, выбыл из-под наблюдения 1 пациент после выписки из стационара. Прогрессирование и частичный регресс опухоли (<50 %), имевшие место у 29 (64,4 %) из 45 пациентов, обусловили продолжение роста опухоли с летальным исходом в ранние сроки. Продолжают наблюдаться в течение $6,2 \pm 3,2$ года 4 (13,8 %) из 29 пациентов с частичным регрессом опухоли (>50 %). Рецидивы возникли у 5 (11,1 %) из 45 пациентов в срок от 10 мес до 9,2 года, в среднем $4,3 \pm 1,5$ года. После предпринятого по этому поводу лечения 4 из 5 пациентов умерли (в среднем через $2,6 \pm 1,5$ года).

Среди 16 (35,6 %) пациентов с полным регрессом опухоли остаются в живых без признаков заболевания 10 (62,5 %) пациентов на протяжении в среднем $12,3 \pm 4,0$ года. Умерли 6 (37,5 %) из 16 пациентов, в том числе 4 — вследствие рецидива, 2 — от интеркуррентных заболеваний при отсутствии рецидива и метастазов ЭНБ. Период с момента завершения лечения до смерти в среднем длился $10,7 \pm 1,4$ года.

Таким образом, в группе ХЛТ живы 14 (31,1 %) из 45 пациентов: 10 (22,2 %) — без признаков заболевания, 4 (8,9 %) — с остаточной опухолью без признаков прогрессирования в данный момент. Умер 31 (68,8 %) из 45 пациентов, 29 (64,4 %) пациентов — в результате прогрессирования, 2 (4,4 %) — от других причин при отсутствии рецидива и метастазов ЭНБ. Регионарные метастазы, имевшие место у 18 (39,1 %) из 46 пациентов, прогрессировали у 14 (77,8 %) из 18. Отдаленные метастазы, имевшиеся у 3 (6,5 %) из 46 пациентов и выявленные впервые в процессе наблюдения у 9 (20 %), осложнили состояние пациентов и ускорили исход заболевания. Отдаленные метастазы локализовались в костях скелета ($n = 6$), печени ($n = 3$), костном мозге

($n = 2$), мягких тканях ($n = 2$), легких ($n = 1$), средостении ($n = 1$), подмышечных лимфатических узлах ($n = 1$), молочных железах ($n = 1$), почках ($n = 1$), поджелудочной железе ($n = 1$). Отдаленные метастазы появились на фоне прогрессирования первичной опухоли ($n = 7$), рецидивов ($n = 2$), регионарных метастазов ($n = 7$) в среднем через $2,0 \pm 0,8$ года. Эффективность ХЛТ отражена в табл. 7.

Таблица 7. Частота полного регресса после химиолучевой терапии в зависимости от режима лечения и стадии по TNM

Table 7. Tumor regression after chemoradiotherapy depending on treatment regimen and TNM stage

Вариант химиолучевой терапии Variant of chemoradiotherapy	Число пациентов в зависимости от стадии Number of patients depending on the TNM stage				Всего Total
	II	III	IVA	IVB	
Индукционная ($n = 18$) Induction ($n = 18$)	2	—	2	2	6
Индукционно-одновременная ($n = 19$) Simultaneous induction ($n = 19$)	—	3	3 (1)	—	6
Одновременная ($n = 4$) Simultaneous ($n = 4$)	—	—	—	2	2
Адьювантная ($n = 5$) Adjuvant ($n = 5$)	—	—	2 (1)	—	2

Примечание. В скобках указано число пациентов с регионарными метастазами.

Note. Patients with regional metastases are indicated by parentheses.

Из 16 пациентов с полным регрессом опухоли 14 (87,5 %) не имели регионарных метастазов. У 2 пациентов с распространенностью T4aN2cM0 эффективной была индукционно-одновременная и адьювантная ХЛТ. Отметим тенденцию к более выраженному эффекту индукционно-одновременной ХЛТ, проводимой в интенсивном режиме, хотя малое число наблюдений не позволяет сделать достоверных выводов. Неэффективной была ХЛТ у 20 (44,4 %) из 45 пациентов, которые умерли в ранние сроки после лечения.

Частота рецидивирования при всех методах лечения составила 23,0 %, в среднем рецидивы развивались через $2,9 \pm 0,8$ года. Частота рецидивов среди 68 пациентов, оставшихся под наблюдением (без учета пациентов с продолженным ростом), составила 38,2 %. Частота рецидивов среди 54 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство как самостоятельный вариант лечения или как этап комбинированного лечения, составила 33,4 %; ниже она оказалась среди пациентов, у которых проведена только операция (7,4 %), а после применения комбинированного и комплексного ме-

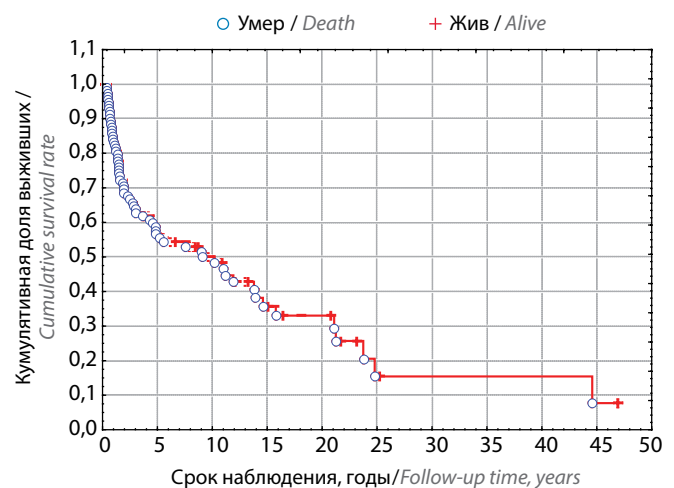
тодов она была немного выше (13,0 %). Частота рецидивов после консервативного лечения составила 14,3 %, после ХЛТ и ЛТ — 8,9 и 5,4 % соответственно. У всех пациентов с рецидивами проведена терапия в соответствии со статусом рецидивного процесса (локальный, распространенный), локализацией и возможностями. Из 26 пациентов с рецидивами 19 умерли в сроки от 1 до 14 лет, 7 человек продолжают наблюдаться, у 5 из них выявлены рецидивы и метастазы.

Установлены статистически значимые ($p = 0,003$) различия в выживаемости пациентов с метастазами ($n = 28$) и без метастазов ($n = 87$). Соответственно, остаются в живых в течение 5 лет $30,5 \pm 8,8$ и $65,2 \pm 5,2$ %, 10 лет — $20,8 \pm 7,8$ и $57,2 \pm 6,2$ %.

Анализ результатов лечения в целом показал, что возобновление роста опухоли, появление регионарных и отдаленных метастазов наблюдалось у 80 (70,8 %) из 113 наблюдавшихся пациентов.

Независимо от метода лечения 1-летняя общая выживаемость составила $83,2 \pm 3,5$ %, 3-летняя — $63,0 \pm 4,6$ %, 5-летняя — $56,6 \pm 4,8$ %, 10-летняя — $49,2 \pm 5,1$ %, 15-летняя — $35,8 \pm 5,9$ %, медиана выживаемости — 9,8 года (см. рисунок, табл. 8).

Статистически значимые различия в выживаемости выявлены между пациентами со II и IV, III и IV, IVA—B и IVC стадиями ($p < 0,05$). В уровне бессобытийной выживаемости не обнаружено статистически значимых различий между пациентами с разными стадиями ($p > 0,05$): 5-летняя выживаемость при II—III стадиях составила 44,0 %, IVA—B стадии — 31,1 %, 10-летняя — соответственно 29,3 и 25,7 %, медиана выживаемости — соответственно 4,1; 1,2 и 0,5 года. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при I—II стадиях составила $58,6 \pm 12,4$ %, 10-летняя — $48,9 \pm 13,5$ %, при III стадии — $50,8 \pm 12,5$ %, при IVA стадии — соответственно $52,2 \pm 9,1$ и $43,5 \pm 9,2$ %, при IVB стадии — $41,2 \pm 9,5$ и $36,0 \pm 9,6$ %, при IVC стадии — 0 %.



Общая выживаемость пациентов с эстезионеуробластомой
Overall survival of patients with esthesioneuroblastoma

Таблица 8. Общая выживаемость пациентов с эстезионейробластомой в зависимости от стадии по TNM

Table 8. Overall survival of patients with esthesioneuroblastoma depending on TNM stage

Стадия Stage	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %					Максимальная продолжитель- ность жизни, лет Maximum survival, years	Медиана выживаемо- сти, лет Median survival, years
	1-летняя 1-year	3-летняя 3-year	5-летняя 5-year	10-летняя 10-year	15-летняя 15-year		
I–II (n = 19)	100,0	83,3 ± 8,8	77,4 ± 10,0	77,4 ± 10,0	31,1 ± 14,4	21,7	13,6
III (n = 16)	100,0	85,5 ± 8,3	80,2 ± 10,3	64,2 ± 13,5	64,2 ± 14,5	25,2	22,1
IVA (n = 42)	75,5 ± 6,6	57,3 ± 7,9	51,6 ± 8,0	34,1 ± 8,4	25,6 ± 9,7	23,2	5,4
IVB (n = 33)	72,7 ± 7,8	52,1 ± 9,1	46,0 ± 9,3	44,0 ± 9,3	34,3 ± 9,5	46,9	3,5
IVC (n = 5)	60,0 ± 21,9	—	—	—	—	1,5	1,4

Таблица 9. Общая выживаемость пациентов с эстезионейробластомой в зависимости от метода лечения

Table 9. Overall survival of patients with esthesioneuroblastoma depending on TNM on treatment regimen

Вид лечения Treatment	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %					Максимальная продолжитель- ность жизни, лет Maximum survival, years	Медиана выживаемо- сти, лет Median survival, years
	1-летняя 1-year	3-летняя 3-year	5-летняя 5-year	10-летняя 10-year	15-летняя 15-year		
Хирургическое вмеша- тельство как самостоя- тельный метод (n = 7) Surgery alone (n = 7)	100,0	100,0	85,7 ± 13,2	63,7 ± 13,2	—	42,9	13,0
Лучевая терапия (n = 11) Radiotherapy (n = 11)	81,8 ± 11,3	58,6 ± 14,5	54,5 ± 15,0	54,5 ± 15,0	27,3 ± 12,5	24,8	10,9
Комбинированное лечение (n = 17) Combination treatment (n = 17)	88,2 ± 7,8	74,7 ± 12,0	74,7 ± 12,0	59,7 ± 16,0	39,8 ± 16,0	39,8	15,8
Комплексное лечение (n = 31) Comprehensive treatment (n = 31)	86,7 ± 6,2	65,6 ± 8,8	61,8 ± 8,9	55,6 ± 9,1	47,7 ± 11,3	47,5	11,4
Химиолучевая терапия (n = 46) Chemoradiotherapy (n = 46)	80,0 ± 6,0	55,1 ± 7,5	45,7 ± 7,4	35,9 ± 7,7	28,3 ± 8,4	46,9	4,8

Анализ общей выживаемости в зависимости от метода лечения (табл. 9) показал, что после хирургического вмешательства как самостоятельного варианта лечения 5-летняя выживаемость составила 85,7 %, 10-летняя — 63,7 %, причем эти цифры оказались выше, чем при других методах лечения, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,1$, $p = 0,6$). ЛТ как самостоятельный метод характеризуется постоянством показателей выживаемости (в течение 3–10 лет — на уровне 54,5 %, при 15-летнем сроке наблюдения число выживших сокращается в 2 раза — до 27,3 ± 12,5 %). Комбинированное и комплексное лечение по показателям выживаемости не

различаются между собой, хотя уровень 3- и 5-летней выживаемости при комбинированном лечении был несколько выше (74,7 %), чем при комплексном лечении (65,6 и 61,8 %), 10-летняя выживаемость при обоих методах была одинаковой (59,7 и 55,6 %), а 15-летняя — выше при комплексном лечении (47,7 %), чем при комбинированном (39,8 %). ХЛТ обеспечила высокую 1-летнюю выживаемость (80 %), но 3-летняя выживаемость снизилась до 55,1 %, 5-летняя — до 45,7 %, 10-летняя — до 35,9 %. Статистически значимо большая продолжительность жизни зарегистрирована только у пациентов, прошедших комбинированное лечение (медиана 15,8 года), в сравнении

с этим показателем у пациентов после ХЛТ (медиана 4,8 года) ($p = 0,04$).

Отдаленные метастазы в процессе наблюдения возникли у 24 (21,2 %) из 113 пациентов. У 4 из 5 пациентов, у которых на момент начала лечения уже имелись отдаленные метастазы, произошло их прогрессирование. Частота отдаленного метастазирования составила 25,7 %.

Из 113 пациентов живы 48 (42,5 %), из них 17 (35,4 %) — с рецидивами (в том числе 1 с регионарными метастазами, 1 — с отдаленными метастазами, 6 — с остаточной опухолью без активного прогрессирования), 1 — без рецидива первичной опухоли с регионарными метастазами, 1 — с отдаленными и регионарными метастазами, 3 — с отдаленными метастазами. Пациенты без признаков заболевания составили 27,4 % при длительности наблюдения от 7 мес до 46 лет.

За период наблюдения умерли 65 (57,5 %) из 113, из них 9 (13,8 %) умерли от других причин при отсутствии рецидива, регионарных и отдаленных метастазов в сроки от 1,8 до 43 лет, в среднем через $16,3 \pm 4,4$ года. Таким образом, число умерших от опухолевого процесса составило 56 (49,5 %) из 113, а число пациентов без прогрессирования — 40 (35,4 %) из 113. Это пациенты с I ($n = 1$), II ($n = 9$), III ($n = 9$), IVA ($n = 12$), IVB ($n = 9$) стадий.

Заключение

Основной проблемой в лечении ЭНБ является высокая запущенность. К моменту установления диагноза распространенный опухолевый процесс с поражением переднего (55,6 %) и среднего (44,4 %) отделов основания черепа, интракраниальным ростом (26 %) развился у 83,5 %, регионарные метастазы возникли у 24,3 %, отдаленные метастазы — у 4,3 % пациентов.

Эффективным лечением местно-распространенной ЭНБ считается применение комбинации хирургического, лучевого, химиотерапевтического методов в сочетаниях, оптимально использующих возможности каждого метода.

Наиболее оправданно проведение ХЛТ с операцией на заключительном этапе лечения. Общая 15-летняя

выживаемость в 1,2–1,7 раза выше при комплексном лечении ($47,7 \pm 11,3$ %), чем при других методах. Показатели 3-, 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости ($49,3 \pm 11,8$ %) и медиана выживаемости (7,2 года) являются наиболее высокими при комплексном лечении.

Чувствительность опухоли к ЛТ и ХТ, определяющая степень клинического регресса опухоли, влияет на непосредственные и отдаленные результаты лечения. ХЛТ оказалась эффективной у 34,8 % пациентов с местно-распространенной ЭНБ, а у 9 (20,0 %) из 45 пациентов с частичным регрессом она свидетельствовала о возможности сдерживания агрессивного течения опухоли и увеличения продолжительности жизни.

Анализ результатов хирургических операций, проведенных 64 пациентам самостоятельно и в комбинации с ЛТ и ХЛТ показал, что планируемый объем операции удалось выполнить у 67,1 % (43 из 64), условно радикальные операции — у 7,8 % (5 из 64), нерадикальные операции — у 16 (25 %) пациентов (у 13 первичных и у 3 с рецидивами). При планировании консервативного лечения после хирургического лечения, условно радикальные хирургические вмешательства местно-распространенной ЭНБ являются оправданными.

Тактика лечения определяется распространенностью поражения (стадия). Как показали наши исследования, необходимо учитывать степень злокачественности, уровень пролиферативной активности опухолевого процесса, возраст, соматическое состояние, сопутствующую патологию.

Многофакторный анализ показал, что все используемые методы лечения не ухудшают прогноз жизни пациента и могут применяться в соответствии с показаниями в каждом конкретном случае.

Среди анализируемых признаков наиболее значимыми прогностическими факторами, ухудшающими результаты лечения у пациентов ЭНБ являются следующие: распространенный опухолевый процесс степени Т3–4, поражение регионарных лимфатических узлов до начала лечения, отдаленное метастазирование, степень злокачественности Nyams G4, уровень пролиферативной активности Ki-67 более 21 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Штиль А.А., Королев В.А., Зайцев В.Б. Ольфакторные нейрогенные опухоли. Оренбург: Южный Урал, 1996. 80 с. [Shtil A.A., Korolev V.A., Zaitsev V.B. Olfactory neurogenic tumors. Orenburg: Yuzhny Ural, 1996. 80 p. (In Russ.)].
2. Воробьев Ю.И., Гарбузов М.И., Попов Н.В., Ретинская И.И. Лучевая терапия эстезионейробластом. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2002;47(5):58–60. [Vorobev Yu.I., Garbuzov M.I., Popov N.V., Retinskaya I.I. Radiotherapy treatment of esthesioneuroblastomas. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety 2002;47(5):58–60. (In Russ.)].
3. Мудунов А.М. Эффективность химиолучевой терапии и результаты лечения пациентов с эстезионейробластомой. Клиницист 2010;(1):30–2. [Mudunov A.M. Efficacy of chemoradiotherapy and the treatment outcome of patients with esthesioneuroblastoma. Klinitsist = Clinician 2010;(1):30–2. (In Russ.)].

4. Лукач Э.В., Паламар О.И., Дихтярук В.Я. и др. Эстезионеуробластома: состояние диагностики и лечения в Украине. Оториноларингология. Восточная Европа 2014;(1):97–103. [Lukach E.V., Palamar O.I., Dikhtyruk V.Ya. et al. Neuroblastoma olfaktorna state of diagnosis and treatment in Ukraine. Otolaryngologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe 2014;(1):97–103. (In Russ.)].
5. Kadish S., Goodman M., Wang C.C. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976;37(3):1571–6.
6. Morita A., Ebersold M.J., Olsen K.D. et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. Neurosurgery 1993;32(5):706–14. DOI: 10.1227/00006123-199305000-00002.
7. Ward P.D., Heth J.A., Thompson B.G., Marentette L.J. Esthesioneuroblastoma: results and outcomes of a single institution's experience. Skull Base 2009;19(2):133–40. DOI: 10.1055/s-0028-1096195.
8. Banuchi V.E., Dooley L., Lee N.Y. et al. Patterns of regional and distant metastasis in esthesioneuroblastoma. Laryngoscope 2016;126(7):1556–61. DOI: 10.1002/lary.25862.
9. Wertz A., Hollon T., Marentette L.J. et al. Surgical treatment of olfactory neuroblastoma: major complication rates, progression free and overall survival. J Neurol Surg B Skull Base 2018;79(2):151–5. DOI: 10.1055/s-0037-1605593.
10. Yuan Y., Ye J., Qiu H. et al. Exploration of the optimal treatment regimens for Esthesioneuroblastoma: a single center experience in China. J Cancer 2018;9(1):174–81. DOI: 10.7150/jca.21605.
11. Kim N., Lee C.G., Kim E.H. et al. Patterns of failures after surgical resection in olfactory neuroblastoma. J Neurooncol 2019;141(2):459–66. DOI: 10.1007/s11060-018-03056-0.
12. Smith R.R., Klopp C.N., Williams J.V. Surgical treatment of cancer of frontal sinuses and adjacent areas. Cancer 1954;7(5):991–4.
13. Lund V.J., Howard D.J., Wei W.I., Cheesman A.D. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses – a 17-year experience. Head Neck 1998;20(2):97–105.
14. Roxbury C.R., Masaru I.L., Gallia G., Reh D.D. Endoscopic management of esthesioneuroblastoma. Otolaryngol Clin North Am 2016;49(1):153–65. DOI: 10.1016/j.otc.2015.09.010.
15. Rastogi M., Bhatt M., Chufal K. et al. Esthesioneuroblastoma treated with non-craniofacial resection surgery followed by combined chemotherapy and radiotherapy: an alternative approach in limited resources. J Clin Oncol 2006;36(10):613–9. DOI: 10.1093/jco/hyl086.
16. Nikapota A., Sevti T., Lund V.J. et al. Outcomes of radical conformal radiotherapy and concomitant cisplatin chemotherapy for olfactory neuroblastoma – a review of a single centre experience. Abstr Am Soc Clin Oncol 2006;24(1):18.
17. Sohrabi S., Drabick J.J., Crist H. et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for advanced esthesioneuroblastoma: a case series and review of the literature. J Clin Oncol 2011;29(13):358–61. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.9278.
18. Noh O.K., Lee S.W., Yoon S.M. et al. Radiotherapy for esthesioneuroblastoma: is elective nodal irradiation warranted in the multimodality treatment approach? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79(2):443–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.067.
19. Modesto A., Blanchard P., Tao Y.G. et al. Multimodal treatment and long-term outcome of patients with esthesioneuroblastoma. Oral Oncol 2013;49(8):830–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.013.
20. Bartel R., Gonzalez-Compta X., Cisa T. et al. Importance of neoadjuvant chemotherapy in olfactory neuroblastoma treatment: series report and literature review. Acta Otorinolaringol Esp 2018;69(4):208–13. DOI: 10.1016/j.otorri.2017.07.001.
21. Singh S., Singh L., Ranjan R. et al. Correlating the treatment outcome with tumor staging, grading, and various treatment modalities in patients with esthesioneuroblastoma. South Asian J Cancer 2019;8(2):124–6. DOI: 10.4103/sajc.sajc_273_18.
22. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Пер. с англ. М.: Логосфера, 2011. С. 40–44. [TNM Classification of malignant tumours, 7 edn. Transl. from English. Moscow: Logosfera, 2011. Pp. 40–44. (In Russ.)].

Благодарность. Авторы выражают благодарность к.м.н. Т.Д. Таболиновской за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

Acknowledgment. The authors thank T.D. Tabolinovskaya, MD, PhD for her essential support, consultations, and manuscript editing.

Вклад авторов

Е.Р. Оганян: ассистирование на операциях, проведение химиотерапии, курирование пациентов, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: проведение операций, научное редактирование, научное консультирование и исправления в процессе написания рукописи;

С.Б. Алиева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, научное консультирование;

Н.Н. Пирогова: статистический анализ данных;

А.А. Маркович: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Л.А. Курбанова: техническое редактирование рукописи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.R. Oganyan: assisting in operations, conducting chemotherapy, supervising patients, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.M. Mudunov: performing operations, scientific editing, scientific consulting and corrections in the process of writing a manuscript;

S.B. Alieva: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing, scientific consulting;

N.A. Pirogova: statistical analysis;

A.A. Markovich: reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data;

L.A. Kurbanova: technical editing of the manuscript, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Р. Оганян / E.R. Oganyan: <https://orcid.org/0000-0001-6287-4836>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <http://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Л.А. Курбанова / L.A. Kurbanova: <https://orcid.org/0000-0002-9941-3694>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Financing. The work 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: 26.08.2020. **Принята к публикации:** 08.10.2020.
Article submitted: 26.08.2020. **Accepted for publication:** 08.10.2020.

Современные тенденции в иммунотерапии метастатического и рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи

Ю.В. Косталанова¹, К.А. Ганина², А.А. Махонин^{1,2}, А.Г. Габриелян^{1,2}

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

Контакты: Юлия Владимировна Косталанова kostalanova@yandex.ru

Иммунная система играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании плоскоклеточного рака головы и шеи. Понимание механизмов нарушения функционирования иммунной системы при развитии злокачественных опухолей данной локализации может улучшить результаты лечения. Особую группу составляют пациенты с распространенным процессом и рецидивами после терапии препаратами платины, потому что для них характерен очень плохой прогноз и возможности их дальнейшего лечения крайне ограничены. На сегодняшний день наиболее перспективны препараты, действующие на контрольные точки иммунитета PD-1 (белок программируемой клеточной смерти 1) и PD-L1 (лиганд белка программируемой клеточной смерти 1), которые используются опухолью для блокирования иммунной системы. Эти препараты позволили увеличить эффективность лечения пациентов. В статье описан клинический случай, демонстрирующий эффективность применения ингибиторов иммунных контрольных точек после применения препаратов платины.

Ключевые слова: иммунотерапия, пембролизумаб, ниволумаб, белок программируемой клеточной смерти PD-1, лиганд белка запрограммированной клеточной смерти PD-L1, биомаркеры

Для цитирования: Косталанова Ю.В., Ганина К.А., Махонин А.А., Габриелян А.Г. Современные тенденции в иммунотерапии метастатического и рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):41–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-41-47



Current trends in the immunotherapy of metastatic and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck

Yu. V. Kostalanova¹, K. A. Ganina², A. A. Makhonin^{1,2}, A. G. Gabrielyan^{1,2}

¹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

The immune system plays a key role in the development and progression of head and neck squamous cell carcinoma. Understanding the dysregulation and blockage of the immune system of malignant tumors in this location can improve treatment outcomes. A special group is made up of patients who have a widespread process and relapse after chemotherapy with platinum drugs, because they have a very poor prognosis and limitations in the possibilities of further treatment. To date, the most important data relate to drugs acting on the PD-1 (programmed cell death protein 1)/PD-L1 (programmed death ligand 1) immune checkpoints, which are used by the tumor to block the immune system, which have allowed to increase the effectiveness of treatment. The article presents a clinical case demonstrating the effectiveness of the use of checkpoint inhibitors after the use of platinum preparations.

Key words: immunotherapy, pembrolizumab, nivolumab, programmed cell death protein 1, PD-1, programmed cell death ligand 1, PD-L1, biomarkers

For citation: Kostalanova Yu. V., Ganina K. A., Makhonin A. A., Gabrielyan A. G. Current trends in the immunotherapy of metastatic and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(3):41–7. (In Russ.).

Введение

Плоскоклеточные карциномы головы и шеи занимают 7-е место в мире по распространенности и составляют 3 % от общего числа опухолей всех локализаций. В 2018 г. в мире зарегистрировано 890 тыс. новых

случаев плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), 450 тыс. человек погибли от этого заболевания [1]. Несмотря на наличие агрессивных мультимодальных стратегий лечения ПРГШ, включающих хирургические вмешательства, химио- и лучевую терапию, 5-летняя

общая выживаемость пациентов с ПРГШ составляет всего 40–50 % [2].

Диагноз ПРГШ объединяет опухоли разного происхождения. Наиболее распространенные причины ПРГШ — употребление алкоголя и табака, действие которых является синергическим. Эти факторы ответственны за 70–75 % случаев ПРГШ [3]. Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), также была идентифицирована как причина развития ПРГШ, особенно рака ротоглотки у молодых пациентов. Прогноз при ПРГШ и тактика лечения зависят от ВПЧ-статуса: опухоли головы и шеи подразделяются на 2 большие группы: ВПЧ-положительный и ВПЧ-отрицательный плоскоклеточный рак [4, 5]. Прогноз при ВПЧ-положительном ПРГШ более благоприятный, чем при ВПЧ-отрицательном [2]. В первом случае 3-летняя общая выживаемость составляет 82 %, во втором — 57 % [6].

У пациентов с ранней стадией заболевания прогноз относительно благоприятный: 5-летняя общая выживаемость составляет 83 %, но диагностируют ПРГШ на этой стадии, к сожалению, только приблизительно у 1/3 пациентов [7]. При этом 60–80 % опухолей выявляют на III–IV стадиях, т.е. при местно-распространенном и/или метастатическом процессе, хотя это опухоли наружной локализации [8]. Более чем у половины пациентов с ПРГШ наблюдаются рецидивы [9]. При рецидивах прогноз, как правило, плохой: медиана общей выживаемости составляет 5–10 мес [10].

Пациенты с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ составляют крайне сложную для лечения группу, и цели лечения в этих условиях заключаются в задержке прогрессирования заболевания и увеличении продолжительности жизни при сохранении ее качества. Химиотерапия считается стандартным вариантом для большинства пациентов. Однако у пациентов, состояние организма которых позволяет, можно провести химиотерапию с применением препаратов платины в сочетании с цитотоксической терапией цетуксимабом [11]. На данный момент в 1-й линии химиотерапии используется режим EXTREME (препарат платины и 5-фторурацил в комбинации с цетуксимабом), при этом медиана общей выживаемости составляет 10,1 мес. Однако после лечения препаратами платины и цетуксимабом встает вопрос о выборе тактики лечения при прогрессировании заболевания. Потребность в новых методах лечения делает крайне актуальным исследование возможностей относительно нового направления онкологии — иммунотерапии. Первые результаты воздействия на иммунную систему при ПРГШ были получены уже более 20 лет назад, когда группа итальянских ученых продемонстрировала в исследовании III фазы временный регресс рецидивных и метастатических плоскоклеточных карцином головы и шеи после внутриопухолевых инъекций низких доз рекомбинантного интерлейкина 2 [12–14].

Как и многие опухоли других локализаций, ПРГШ развивается на фоне иммуносупрессии, причем изменения, происходящие в иммунной системе при ПРГШ, считаются ключевым фактором в развитии опухоли. Опухолевые клетки стремятся избежать иммунного ответа и блокируют его, «прячась» от иммунной системы. Активизация ингибирующих рецепторов (включая иммунные контрольные точки) и накопление иммуносупрессивных и регуляторных иммунных клеток в конечном итоге сводит на нет противоопухолевый иммунный ответ и в значительной степени способствует прогрессированию заболевания [15]. Основную роль в иммунном ответе играют цитотоксические Т-лимфоциты, которые способны различать собственные и чужие клетки благодаря взаимодействию с дендритными клетками, обрабатывающими антигены и предъявляющими их Т-лимфоцитам для дальнейшего распознавания опухолевых клеток [16]. Опухолевые клетки образуются внутри организма, поэтому к ним должна развиваться иммунная толерантность. Однако из-за внутренней генетической нестабильности в этих клетках могут происходить мутации с образованием «неоантигенов», которые уже могут быть распознаны иммунной системой как чужеродные. Хотя опухоли с высокой частотой мутаций демонстрируют повышенную плотность инфильтрирующих CD8⁺-лимфоцитов, что ассоциировано с лучшими результатами лечения [17], только небольшая часть этих мутаций приводит к продукции «неоантигенов» и только часть из «неоантигенов» позволяют Т-лимфоцитам распознавать клетки опухоли [18]. При исследовании опухолей различных типов путем РНК-секвенирования установлено, что не полная мутационная нагрузка, а именно иммуногенные мутации ассоциированы с более высокой выживаемостью и приводят к повышенной экспрессии CD8⁺-лимфоцитов и формированию маркеров иммунного истощения (CTLA-4), что создает благоприятные условия для иммунотерапии [17]. Нужно отметить, что помимо «неоантигенов», ПРГШ может быть распознан по антигену ВПЧ [19]. К тому же, по данным проекта Cancer Genome Atlas («Атлас ракового генома»), как ВПЧ-положительные, так и ВПЧ-отрицательные опухоли характеризуются выраженной инфильтрацией иммунными клетками с самыми высокими уровнями CD8⁺-лимфоцитов и активированных естественных киллеров, что сопровождается выраженной экспрессией путей регуляции, включая активацию регуляторных Т-лимфоцитов и связанных с ними иммунных контрольных точек, таких как CTLA-4, GITR, ICOS, IDO, KIR, TIGIT, 4-1BB и VEGFA, в дополнение к PD-1 (programmed cell death protein 1, белок программируемой клеточной смерти 1) [20].

В России зарегистрированы 2 препарата для лечения метастатического и рецидивного ПРГШ — ниволумаб и пембролизумаб. Это моноклональные

антитела, которые избирательно блокируют контакт между PD-1 на Т-лимфоцитах и его лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых и иммунных клетках. При связывании PD-1 с лигандами PDL-1 и PDL-2 на поверхности опухолевой клетки она получает возможность становиться «невидимой» для иммунной системы. Экспрессия PD-L1 на иммунных клетках при иммуногистохимическом исследовании биоптатов опухоли до лечения свидетельствует о противоопухолевом адаптивном иммунном ответе [21] и ассоциируется с лучшими результатами лечения [22].

Остается множество вопросов об ингибиторах иммунных контрольных точек, и один из самых главных — это вопрос о предикторах эффективности лечения этими препаратами, в том числе обсуждается необходимость оценки уровня экспрессии PD-L1, мутационной нагрузки, количества инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов [23]. Причем нужно помнить о том, что мутационная нагрузка зачастую не коррелирует с наличием ВПЧ-положительного ПРГШ, а наибольший уровень мутационной нагрузки наблюдается при ороговевающем плоскоклеточном раке, основными причинами развития которого считаются табакокурение и употребление алкоголя. ВПЧ-положительный плоскоклеточный рак характеризуется более высоким уровнем экспрессии PD-L1, вероятно потому, что данные опухоли развиваются из эпителия органов, которые имеют лимфоидную строму.

Определение уровня экспрессии PD-L1 во многих учреждениях не входит в рутинную практику и не рассматривается как исследование, необходимое для назначения ингибиторов иммунных контрольных точек. Уровень экспрессии PD-L1 более значим для прогноза лечения: чем выше уровень экспрессии PD-L1, тем более выраженным будет ответ на лечение. Экспрессию данного рецептора оценивают иммуногистохимическим методом [24, 25]. При этом важны такие показатели, как CPS (combined positive score) — отношение количества клеток (лимфоцитов, макрофагов, опухолевых клеток), которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток, а также TPS (tumor positive score) — отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток (выраженное в процентах). Современные данные о ПРГШ позволяют предположить, что показатель CPS более эффективен в оценке ответа на лечение, чем показатель TPS [26].

Исследование KEYNOTE-012 было исследованием фазы Ib и включало 60 пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ (из них 38 % — с ВПЧ-положительным ПРГШ), у которых выявлена экспрессия PD-L1 на уровне 1 % или более. Пациенты получали пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед или 200 мг 1 раз в 3 нед. В исследование вошли как пациенты, ранее не проходившие лечение, так и пациенты,

перенесшие предшествующую противоопухолевую терапию (без ограничений по количеству курсов). В этом исследовании впервые продемонстрирован длительный ответ на применение пембролизумаба у пациентов с резистентностью к препаратам платины и уровнем экспрессии PD-L1 ≥ 1 %. Частота объективного ответа составила 18 % [27, 28], при режиме EXTREME она варьировала от 4 до 14 %. Нужно отметить, что ответ на терапию не был связан с ВПЧ-статусом [29, 30].

Вскоре после этого в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 141, проведенном с участием 361 пациента, продемонстрировано улучшение общей выживаемости и качества жизни по сравнению с таковыми при стандартной системной терапии препаратами платины [31]. В исследовании CheckMate 141, согласно оценке исследователей, 42 % пациентов, получавших ниволумаб, проходили иммунотерапию после прогрессирования заболевания [32]. Все пациенты этой подгруппы имели хороший статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0–1 балл), при этом у большинства из них (61,3 %) прогрессирование было медленным с увеличением только одного целевого очага. У 24 % пациентов отмечалось уменьшение опухоли более чем на 20 %, только 3 пациента имели частичный ответ по RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, критерии оценки ответа солидных опухолей). В исследовании CheckMate 141 не было описано случаев псевдопрогрессирования, что подтверждает внутреннее различие ПРГШ и меланомы, при которой ответ получен у 6,7–12,0 % пациентов [32]. Это означает, что важно изменить терапию, если у пациента отсутствует клинический ответ. Ниволумаб способен удвоить 1-летнюю общую выживаемость (36 % против 17 % при химиотерапии, 0,70, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,96), это соотношение сохранялось как минимум в течение 2 лет наблюдения [31]. На основании этих данных пембролизумаб и ниволумаб одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) США в августе и ноябре 2016 г. соответственно.

На конгрессе Европейского общества клинической онкологии (European Society of Medical Oncology) в 2017 г. были представлены предварительные результаты исследования KEYNOTE-040 [33]. В него были включены 495 пациентов с ПРГШ, у которых прогрессирование зарегистрировано в течение 6 мес с момента последнего применения препаратов платины. После рандомизации одна группа пациентов получала пембролизумаб (200 мг каждые 3 нед), другая — препарат по выбору исследователя (доцетаксел, или метотрексат, или цетуксимаб).

У пациентов, получавших пембролизумаб, медиана общей выживаемости (8,4 мес), 1-летняя выживаемость (37,3 %) и частота общего ответа (14,6 %) были лучше,

чем у пациентов, которые получали препарат по выбору исследователя (7,1 мес, 27,2 и 10,1 % соответственно), но различия не достигали уровня статистической значимости. Эти результаты оказались очень схожи с результатами применения ниволумаба в тех же условиях [34].

Данные об эффективности пембролизумаба (200 мг в течение 24 мес) у пациентов с платинорезистентным раком головы и шеи были получены в исследовании KEYNOTE-055. В исследовании участвовал 171 пациент. Частота общего ответа составила 16 %, медиана общей выживаемости — 8 мес, 6-месячная общая выживаемость — 59 %, при этом у 82 % пациентов выявлена экспрессия PD-L1 на клетках опухоли. Ответ на лечение пембролизумабом также не зависел от ВПЧ-статуса. Вследствие таких блестящих результатов долгое время ставился вопрос о возможности применения пембролизумаба в 1-й линии химиотерапии [35].

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного 3-этапного исследования III фазы KEYNOTE-048. В исследовании приняли участие 882 пациента с распространенным рецидивным ПРГШ, которые проходили монотерапию пембролизумабом (1-я группа), или терапию комбинацией пембролизумаба, 5-фторурацила и цисплатина или карбоплатина (2-я группа), или лечение по схеме EXTREME (цисплатином или карбоплатином, 5-фторурацилом и цетуксимабом) — в качестве группы контроля [17]. Химиотерапия в комбинации с анти-PD-1-терапией — это рациональная комбинированная стратегия. Химиотерапия нарушает строение микроокружения опухоли, что может помочь преодолеть иммунное исключение и спровоцировать продукцию антигена. Химиотерапия также вызывает быстрый ответ, в том числе у пациентов, у которых отсутствует ответ на лечение иммунопрепаратами или наблюдается прогрессирование. К тому же частота ответа на монотерапию пембролизумабом ниже при больших опухолях, и в данном случае вызванное химиотерапией уменьшение объема опухоли может улучшить ее чувствительность [18]. Химиотерапия продолжалась не более 6 циклов, прием пембролизумаба — не более 24 мес, цетуксимаба — неопределенный срок, пока лечение не было завершено из-за прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Приблизительно у 25 % пациентов был рак, ассоциированный с ВПЧ (p16+). В этом исследовании у пациентов с рецидивирующим и метастатическим ПРГШ при анализе первичной конечной точки проспективно используется как биомаркер уровень экспрессии PD-L1, а именно показатель CPS. Основными критериями оценки были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, при анализе которых пациенты были разделены на подгруппы с CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 [31, 35].

В общей выборке частота объективного ответа составила 36 % при использовании режима EXTREME,

36 % при применении пембролизумаба в сочетании с химиотерапией и 16 % при монотерапии пембролизумабом. У пациентов CPS ≥ 20 , получавших пембролизумаб в сочетании с химиотерапией, частота общего ответа составила 43 %, у проходивших терапию по схеме EXTREME — 38 %. Выживаемость без прогрессирования в общей выборке составила 2,3 мес против 5,2 мес в 1-й группе. При использовании пембролизумаба в сочетании с химиотерапией выживаемость без прогрессирования была выше, чем при монотерапии пембролизумабом, из чего следует, что эффект химиотерапии является ранним, но не длительным и что химиотерапия не сокращает продолжительность действия пембролизумаба.

Окончательный анализ этого исследования показал, что пембролизумаб в сочетании с химиотерапией значительно повышает общую выживаемость в сравнении с режимом EXTREME у пациентов с CPS ≥ 20 (14,7 мес против 11,0 мес, отношение рисков (ОР) 0,60, ДИ 0,45–0,82, $p = 0,0004$), с CPS ≥ 1 (13,6 мес против 10,4 мес, ОР 0,65 ДИ 0,53–0,80, $p < 0,0001$) и в общей выборке (13,0 мес против 10,7 мес, ОР 0,72, ДИ 0,60–0,87). Монотерапия пембролизумабом в сравнении с режимом EXTREME также значительно повышала общую выживаемость у пациентов с CPS ≥ 20 (14,8 мес против 10,7 мес) и CPS ≥ 1 (12,3 мес против 10,3 мес, ОР 0,74) и не уступала EXTREME в общей выборке (11,5 мес против 10,7 мес, ОР 0,83, ДИ 0,70–0,99, $p = 0,0199$).

Нежелательные явления во время приема препаратов наблюдались у 71 % пациентов, получавших пембролизумаб в сочетании с химиотерапией, у 69 % пациентов, прошедших лечение по схеме EXTREME, и у 17 % пациентов, которым была назначена монотерапия пембролизумабом. Следовательно, пембролизумаб можно безопасно добавлять к комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины с таким же профилем безопасности, что и в режиме EXTREME.

Исследование KEYNOTE-048 доказало, что воздействие ингибитора PD-1 продлевает жизнь пациентов с рецидивирующим и метастатическим ПРГШ. Ясно, что такие агенты следует использовать при лечении всех пациентов, у которых нет противопоказаний к их применению. У 85 % пациентов с рецидивным ПРГШ на клетках опухоли выявляют экспрессию PD-L1 (CPS ≥ 1) [31]. Эти результаты также ставят вопрос о том, что более целесообразно в качестве терапии 1-й линии — монотерапия пембролизумабом или терапия пембролизумабом в сочетании с химиотерапией. При выборе лечения у пациентов с рецидивирующим и метастатическим ПРГШ следует учитывать следующие факторы: предшествующая системная терапия, локализация опухоли, время развития симптомов, экспрессия PD-L1. Это может быть важно для пациентов с более низкой экспрессией PD-L1, поскольку установлена

несколько более низкая частота ответа на монотерапию пембролизумабом у таких пациентов.

Эти рекомендации должны быть адаптированы под предпочтения пациента и индивидуальные обстоятельства.

Исследование KEYNOTE-048 позволило Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрить пембролизумаб в качестве 1-й линии лечения распространенного рецидивного ПРГШ в комбинации с терапией препаратами платины и 5-фторурацилом при любом CPS или в качестве монотерапии опухолей с CPS ≥ 1 .

На конгрессе Европейского общества клинической онкологии в 2020 г. были впервые озвучены данные исследования KN-048 по 4-летней общей выживаемости. Результаты исследования свидетельствуют о том, что общая выживаемость значительно выше при использовании пембролизумаба (как в режиме монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, независимо от уровня экспрессии PD-L1), чем при использовании режима EXTREME. Так, 4-летний рубеж в группе монотерапии пембролизумабом пережили 15,4 % пациентов в общей популяции, 16,7 % пациентов с CPS ≥ 1 и 21,6 % с CPS ≥ 20 . Прирост данного показателя в сравнении с его значением при режиме EXTREME составил 8,8; 10,8 и 13,6 % соответственно в указанных группах пациентов. В группе комбинированной терапии (пембролизумаб + химиотерапия) 4-летняя общая выживаемость составила 19,4 % в общей популяции, 21,8 % у пациентов с CPS ≥ 1 и 28,6 % у пациентов CPS ≥ 20 . Прирост данного показателя по сравнению с его значениями при режиме EXTREME составил 14,9; 17,7 и 22,0 % соответственно в указанных группах пациентов. Таким образом, отдаленные результаты исследования KN-048 свидетельствуют о том, что пембролизумаб в комбинации с химиотерапией или в режиме монотерапии на сегодняшний день является наиболее эффективной опцией в терапии 1-й линии у пациентов с распространенным ПРГШ [36].

Для демонстрации эффективности применения иммунопрепаратов у пациентов с распространенным рецидивным ПРГШ представим собственный клинический случай.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 65 лет, обратилась в Самарский областной клинический онкологический диспансер, где при обследовании поставлен диагноз рака левой небной миндалины, cT1N1M0, III стадия. Гистологическое заключение (ротоглотка): плоскоклеточный рак G₃. По решению врачебной комиссии проведена лучевая терапия (70 Гр на первичную опухоль и 50 Гр на зону регионарного метастазирования). По данным компьютерной томографии (КТ) от 18.09.2020 по сравнению с данными КТ от 17.07.2020 констатирован полный регресс первичного

очага в области ротоглотки, однако на II уровне наблюдался лимфатический узел размерами 26,5 × 16,0 мм (ранее 30,0 × 22,0 мм). Выполнена модифицированная радикальная шейная диссекция слева (24.11.2015).

При контрольном осмотре 26.09.2016 выявлены клинические признаки опухоли в ротоглотке. При гистологическом исследовании биоптатов диагностирован плоскоклеточный рак G₂. Выполнена операция (30.11.2016) в объеме роботассистированного удаления опухоли левой небной миндалины. Консилиум 09.12.2016 принял решение о проведении химиотерапии по схеме TPF. Врачебная комиссия Самарского областного клинического онкологического диспансера 25.01.2017 приняла решение о проведении 2 циклов полихимиотерапии по схеме PF с оценкой эффекта и возможным продлением до 6 циклов. С января по март 2017 г. проведено 6 циклов полихимиотерапии.

По данным КТ от 13.06.2017 в области левой небной миндалины выявлено патологическое образование размерами до 21 × 19 мм, в нижней трети шеи слева — лимфатический узел размерами 10 × 6 мм с четким ровным контуром (больше данных, указывающих на лимфаденопатию шеи слева). 08.09.2017 проведена роботассистированная орофациальная резекция с замещением дефекта большой грудной мышцей. По данным позитронной эмиссионной томографии от 15.05.2018 выявлены признаки очагового гиперметаболического образования ротоглотки, солидного гиперметаболического образования в IIb зоне слева (метастаз). 06.06.2018 выполнена нервосберегающая шейная лимфаденэктомия.

По данным позитронной эмиссионной томографии от 23.07.2018 выявлены признаки очагового образования в ротоглотке, солидное метаболическое образование на шее слева (больше данных, указывающих на метастаз). Проведена расширенная биопсия послеоперационного рубца в ротоглотке, опухоли мягких тканей подчелюстной области слева. При гистологическом исследовании (14.11.2018) биоптата образования в ротоглотке диагностирован плоскоклеточный рак G₃ с выраженной периферической интратуморозной лимфоидной инфильтрацией, при исследовании биоптата мягких тканей подчелюстной области слева наблюдались фрагменты грануляционной ткани с густой воспалительной инфильтрацией; частично покрытые многослойным плоским эпителием с псевдоэпителиоматозной гиперплазией. При иммуногистохимическом исследовании от 20.11.2018 признаки экспрессии PD-L1 не обнаружены. 14.11.2018 выполнена радиочастотная абляция опухоли в ротоглотке, опухоли мягких тканей подчелюстной области слева. 21.01.2019 осуществлена пункционная гастростомия под контролем КТ, имплантация венозного порта в правую подключичную вену. С 29.01.2019 по 29.03.2019 проведено 4 цикла полихимиотерапии (наклитаксел, карбоплатин), 6 введений цетуксимаба. В ходе КТ 23.04.2019 выявлено уменьшение размеров опухоли. С 25.04.2019 проведено 8 циклов полихимиотерапии (наклитаксел + карбоплатин)

и 10 введений панитумумаба. По данным КТ от 24.07.2019 констатируется прогрессирование заболевания: выявлено увеличение размеров метастазов в лимфатических узлах шеи слева. С 05.08.2019 проведено 10 введений цетуксимаба. По данным КТ от 09.10.2019 выявлены признаки прогрессирования процесса в лимфатических узлах шеи слева — распространение в рото- и гортаноглотку, левую долю щитовидной железы. С 18.10.2019 начата терапия пембролизумабом. По данным КТ от 18.12.2019 в зоне ПА/ПВ сохраняются увеличенные лимфатические узлы с изменениями инфильтративного характера (общими размерами до 44×31 мм (ранее 48×37 мм)). Инфильтрация распространяется в ротоглотку и гортаноглотку в виде неравномерного утолщения стенки максимально до 24 мм (ранее 21 мм). В области левой доли щитовидной железы определяется инфильтративного характера образование размерами около 21×17 мм (ранее 32×21 мм) с вовлечением подкожно-жировой клетчатки. По данным КТ после 3, 9, 12 циклов констатируется стабилизация заболевания.

Заключение

Появление иммунотерапии ознаменовало начало новой эры в лечении ПРГШ. Результаты исследований KEYNOTE-012, KEYNOTE-055, KEYNOTE-040 подтверждают эффективность применения пембролизумаба и ниволумаба во 2-й линии лечения у пациентов

с платинорезистентным ПРГШ. Кроме того, исследования выявили корреляцию частоты ответа и уровня экспрессии PD-L1. Существенных различий между пациентами с ВПЧ-положительным и ВПЧ-отрицательным ПРГШ не выявлено, несмотря на большую частоту лимфоидной инфильтрации опухоли и более высокую экспрессию PD-L1 при ВПЧ, показанную в исследованиях KEYNOTE-012, KEYNOTE-055. Действие пембролизумаба было сопоставимым при разном уровне экспрессии PD-L1.

Наше клиническое наблюдение демонстрирует возможности применения пембролизумаба при отсутствии экспрессии PD-L1. Однако нужно отметить, что в исследовании KEYNOTE-040 установлено, что эффективность действия пембролизумаба зависит от уровня экспрессии PD-L1. Данный показатель рассматривается как предиктор исхода терапии в исследовании KEYNOTE-048, в котором оценивалась возможность применения пембролизумаба в 1-й линии.

Эффективность и безопасность пембролизумаба в сочетании с химиотерапией препаратами платины и 5-фторурацилом дает возможность считать его препаратом, подходящим для 1-й линии лечения рецидивирующего или метастатического ПРГШ, а монотерапия пембролизумабом может быть лечением 1-й линии PD-L1-положительного рецидивирующего или метастатического ПРГШ.

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. Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11:9–22. DOI: 10.1038/nrc2982.
3. Hashibe M., Brennan P., Chuang S.C. et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(2):541–50. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.
4. Pan C., Issaeva N., Yarbrough W.G. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers Head Neck* 2018;3:12. DOI: 10.1186/s41199-018-0039-3.
5. Gameiro S.F., Ghasemi F., Barrett J.W. et al. Treatment-naïve HPV+ head and neck cancers display a T-cell-inflamed phenotype distinct from their HPV-counterparts that has implications for immunotherapy. *Oncimmunology* 2018;7:e1498439. DOI: 10.1080/2162402x.2018.1498439.
6. Kian Ang K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
7. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 236 c. (In Russ.)].
9. Denaro N., Russi E.G., Adamo V., Merlano M.C. State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head and neck cancer: news from 2013. *Oncology* 2014;86:212–29. DOI: 10.1159/000357712.
10. Haddad R.L., Shin D.M. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1143–54. DOI: 10.1056/NEJMra0707975.
11. Guigay J., Fayette J., Dillies A.F. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol* 2015;26(9):1941–7. DOI: 10.1093/annonc/mdv268.
12. De Stefani A., Forni G., Ragona R. Improved survival with perilymphatic interleukin 2 in patients with resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 2002;95(1):90–7. DOI: 10.1002/cncr.10654.
13. Whiteside T.L., Letessier E., Hirabayashi H. et al. Evidence for local and systemic activation of immune cells by peritumoral injections of interleukin 2 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1993;53(23):5654–62.
14. Dadian G., Riches P., Henderson D. et al. Immune changes in peripheral blood resulting from locally directed interleukin-2 therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer Part B Oral Oncol* 1993;29B(1):29–34. DOI: 10.1016/0964-1955(93)90007-2.
15. Fridman W.H., Zitvogel L., Sautès-Fridman C., Kroemer G. The immune

- contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(12):717–34. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101.
16. Burnet F.M. Immunological Recognition of Self: Such recognition suggests a relationship with processes through which functional integrity is maintained. *Science* 1961;133(3449):307–11. DOI: 10.1126/science.133.3449.307.
 17. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
 18. Economopoulou P., Agelaki S., Perisanidis C. et al. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27:1675–85. DOI: 10.1093/annonc/mdw226.
 19. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348(6230):69–74. DOI: 10.1126/science.aaa4971.
 20. Mandal R., Şenbabaoglu Y., Desrichard A. et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17). DOI: 10.1172/jci.insight.89829.
 21. Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568–71. DOI: 10.1038/nature13954.
 22. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanzet M. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–7. DOI: 10.1038/nature14011.
 23. Samstein R.M., Lee C.-H., Shoushtari A.N. et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019;51(2):202–6. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8.
 24. Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499:214–8. DOI: 10.1038/nature12213.
 25. Alexandroff A.B., Nicholson S., Patel P.M., Jackson A.M. Recent advances in bacillus Calmette–Guerin immunotherapy in bladder cancer. *Immunotherapy* 2010;2:551–60. DOI: 10.2217/imt.10.32.
 26. Cohen E.E.W., Bell R.B., Bifulco C.B. et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* 2019;7:184. DOI: 10.1186/s40425-019-0662-5.
 27. Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3.
 28. Mehra R., Seiwert T.Y., Gupta S. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018;119:153–9. DOI: 10.1038/s41416-018-0131-9.
 29. Leon X., Hitt R., Constenla M. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:418–24. DOI: 10.1016/j.clon.2005.02.014.
 30. Lala M., Chirovsky D., Cheng J.D. et al. Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): a systematic literature review. *Oral Oncol* 2018;84:108–20. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.07.005.
 31. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J. et al. Nivolumab for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856–67. DOI: 10.1056/nejmoa1602252.
 32. Baxi S.S., Dunn L.A., Burtneß B.A. Amidst the excitement: a cautionary tale of immunotherapy, pseudoprogression and head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016;62:147–8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.007.
 33. Cohen E., Harrington K.J., Le Tourneau C. et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): phase 3 KEYNOTE-040 trial. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 5):v605–49. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
 34. Alfieri S., Cavalieri S., Licitra L. Immunotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;26(2):152–6. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000448.
 35. Brower V. Pembrolizumab in advanced head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2017;18(5):e248. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30245-0.
 36. Greil R., Rischin D., Harrington K.J. et al. Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab (pembro) alone or with chemotherapy (pembro+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Ann Oncol* 2020;31(S4):S660–1. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1030.

Вклад авторов

Ю.В. Косталанова, А.А. Махонин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
К.А. Ганина, А.Г. Габриелян: описание клинического случая, написание текста статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Kostalanova, A.A. Makhonin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
K.A. Ganina, A.G. Gabrielyan: case report, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Ганина / K.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>
А.А. Махонин / A.A. Makhonin: <https://orcid.org/0000-0002-2182-5429>
А.Г. Габриелян / A.G. Gabrielyan: <https://orcid.org/0000-0002-5321-6070>

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. 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: 10.08.2020. Принята к публикации: 22.09.2020.

Article submitted: 10.08.2020. Accepted for publication: 22.09.2020.

Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток (tall cell): обзор литературы и клинические наблюдения

Е.В. Бородавина, П.А. Исаев, Ф.С. Севрюков, А.В. Сидорин, В.В. Польшин, А.А. Ильин, Н.В. Северская, Т.А. Агабабян, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Павел Анатольевич Исаев isaev@mrrc.obninsk.ru

Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток — редко встречающийся вариант злокачественных новообразований этой локализации. Он характеризуется более агрессивным клиническим течением, низкой безрецидивной выживаемостью, ранним метастазированием и, как правило, развитием радиоiodоустойчивости. В статье описаны 2 случая лечения левватинибом пациентов, у которых после комбинированного лечения произошло прогрессирование опухолевого процесса. При оценке ответа на лечение левватинибом наблюдался частичный или полный регресс метастатических очагов. Эти результаты сопоставлены с обобщенными сведениями научной литературы об эффективности лечения диссеминированного папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток.

Ключевые слова: папиллярный рак, высокие клетки, радиоiodоустойчивость, левватиниб

Для цитирования: Бородавина Е.В., Исаев П.А., Севрюков Ф.С. и др. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток (tall cell): обзор литературы и клинические наблюдения. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):48–54.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-48-54



Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: literature review and case reports

E. V. Borodavina, P. A. Isaev, F. S. Sevrukov, A. V. Sidorin, V. V. Polkin, A. A. Ilyin, N. V. Severskaya, T. A. Agababyan, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

The tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma is a rare malignancy characterized by an aggressive course, low relapse-free survival, early metastasis, and frequent development of radioiodine refractoriness. We report two cases of tall-cell papillary thyroid carcinoma in patients who had disease progression after combination treatment and started to receive lenvatinib. We observed partial and complete regression of metastases in response to lenvatinib. Our findings are consistent with the results of other studies assessing treatment efficacy for disseminated tall-cell papillary thyroid carcinoma.

Key words: papillary carcinoma, tall cells, radioiodine refractoriness, lenvatinib

For citation: Borodavina E. V., Isaev P. A., Sevrukov F. S. et al. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: literature review and case reports. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(3):48–54. (In Russ.).

Введение

Приблизительно 90 % злокачественных новообразований щитовидной железы относятся к высокодифференцированным опухолям, из них около 80 % случаев приходится на долю папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) [1]. У большинства пациентов с этим диагнозом при отсутствии диссеминации прогноз в отношении продолжительности жизни благоприятный. Несмотря на это, в отдельных публикациях, как зарубежных, так и отечественных, сообщается о неблагоприятном и даже фатальном течении заболевания.

Так, J. D. Lin и соавт., анализируя клиническую картину, характер течения рецидивов и структуру летальности при наиболее частых гистологических типах ПРЩЖ, пришли к выводу, что вариант из высоких клеток является более агрессивным, чем классический вариант, а высокий уровень экспрессии коллагеназы Muc1 IV типа в этих опухолях может приводить к деградации стромы и усиливать способность к инвазии [2], хотя, по мнению R. Ghossein и соавт., данный факт не имеет большого значения для прогноза [3]. В их исследовании у пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток

без экстрагиреоидного распространения наблюдалась значительно более высокая частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, чем у пациентов с классическим вариантом ПРЩЖ также без экстрагиреоидного распространения, причем независимо от возраста, пола и размера опухоли ($p = 0,004$). В той же работе отдаленные метастазы в различные сроки после операции были выявлены у 3 (6 %) из 47 пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток без экстрагиреоидного распространения и ни у одного из 62 пациентов с классическим ПРЩЖ ($p = 0,07$). В ряде исследований было продемонстрировано, что высококлеточный вариант ПРЩЖ чаще встречается в более старшем возрасте [4–6]. Такая закономерность наблюдалась при анализе данных 2522 пациентов с ПРЩЖ, проведенном методом сопоставления пар (matched-pair analysis) в Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Средний возраст 278 пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток был больше, чем у пациентов с классическим вариантом (соответственно 54,3 и 46,3 года, $p < 0,0001$). У пациентов с высококлеточным вариантом ПРЩЖ была выше частота экстрагиреоидного распространения (53,6 и 30,2 % соответственно, $p < 0,0001$) и ниже 5-летняя выживаемость (81,9 и 97,8 %, $p < 0,0001$) [4].

Более старший возраст пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток, чем пациентов с классическим вариантом ПРЩЖ, отмечен также в работе X. Wang и соавт. (50,1 и 45,7 года) [5]. В исследовании T.A. Axelsson и соавт. продемонстрировано еще более выраженное возрастное различие — 66 и 49 лет ($p < 0,001$) [6], в то время как P. Collini и соавт. описали возникновение ПРЩЖ из высоких клеток в детском возрасте.

Данные о соотношении различных вариантов ПРЩЖ противоречивы [7]. В разных источниках его доля в структуре ПРЩЖ варьирует от 1,3 до 19 % [4, 8–10]. Такой разброс, возможно, объясняется трудностями диагностики ПРЩЖ из высоких клеток. Исследователи отмечают, что в ряде случаев (1–13 %) ранее диагноз классического варианта ПРЩЖ был изменен на диагноз ПРЩЖ из высоких клеток при пересмотре гистологических препаратов эндокринными патологами [11–14]. Последние сообщают о связи молекулярного профиля этих опухолей с их агрессивным биологическим поведением и особенностями клинической картины. Высокий индекс Ki-67 (MIB-1) отражает более высокую пролиферативную активность ПРЩЖ из высоких клеток, чем классического варианта ПРЩЖ [15].

Е. Сатро и соавт. высказывают мнение, что агрессивное течение ПРЩЖ из высоких клеток может быть обусловлено большим диапазоном точечных мутаций *BRAF* [16]. Установлено, что опухоли с этими мутациями чаще распространяются за пределы капсулы щитовидной железы, метастазируют в регионарные лимфатические узлы, чаще рецидивируют и, как правило, являются радиойодрезистентными. Частота выявления

мутаций *BRAF* у пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток достаточно высока, особенно в случаях радиойодрезистентных опухолей. M. Rivera и соавт. сообщили, что как минимум 20 % злокачественных новообразований, обнаруженных ими при позитронной эмиссионной томографии, представляли собой опухоли из высоких клеток и были резистентными к терапии радиоактивным йодом [17].

Основным методом лечения прогрессирующего радиойодрезистентного рака щитовидной железы считается системная терапия мультикиназными ингибиторами. В данной статье мы описываем 2 таких случая.

Клиническое наблюдение 1

Пациент К., 63 года, поступил в Медицинский радиологический научный центр (МРНЦ) им. А.Ф. Цыба с диагнозом ПРЩЖ с метастазами в легких и лимфатических узлах, *pT1aN1bM1*, стадия IVB.

Из анамнеза: считает себя больным с августа 2013 г., когда самостоятельно обнаружил у себя на боковой поверхности шеи справа опухолевое образование. За медицинской помощью обратился только в сентябре 2015 г. В онкологическом центре по месту жительства выполнена биопсия. Гистологическое заключение: метастаз ПРЩЖ. Направлен в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

При ультразвуковом исследовании шеи установлено, что расположение и строение щитовидной железы обычное, она имеет две доли и перешеек. Контуры четкие, неровные. Капсула локально нечеткая. В правой доле — кальцинированный узел размером <5 мм, который деформирует капсулу задней поверхности железы. Левая доля без узлов.

С учетом результатов морфологического исследования 23.10.2015 выполнена операция в объеме тиреоидэктомии, селективной диссекции шейных лимфатических узлов справа (Ib–VI уровней). При гистологическом исследовании операционного материала выявлен неинкапсулированный ПРЩЖ с очаговым наличием высоких опухолевых клеток (рис. 1), прорастающий сквозь капсулу железы и врастающий в окружающую жировую клетчатку. В препаратах обеих долей обнаружены признаки многоузлового активно пролиферирующего зоба с признаками аденоматоза (сосочковой гиперплазии эпителия). В препаратах жировой клетчатки — метастазы рака аналогичного строения в 24 лимфатических узлах.

В феврале 2016 г. проведен курс радиойодтерапии (3 Гбк). При скинтиграфии всего тела с ^{131}I (лечебная активность) на фоне физиологического распределения радиофармпрепарата (в слюнных железах, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре) обнаружены сливающиеся между собой очаги патологического накопления радиофармпрепарата в тканях шеи (8 % от общего уровня). Других очагов патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено.

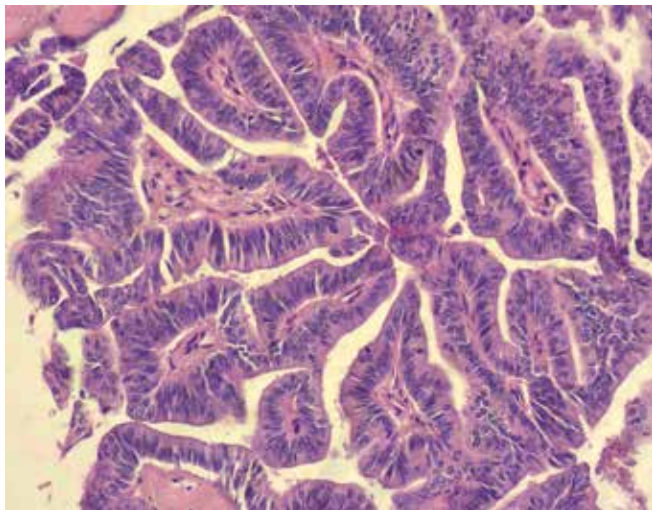


Рис. 1. Гистологическое исследование операционного материала пациента К. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Fig. 1. Histological examination of a surgical specimen from patient K. Papillary thyroid cancer consisting of tall cells. Hematoxylin and eosin staining. ×200

Через 1 год при очередном ультразвуковом исследовании шеи визуализированы измененные лимфатические узлы. Выполнена пункционная биопсия. Верифицированы метастазы ПРЩЖ.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба 26.01.2017 выполнена операция в объеме селективной диссекции шейных лимфатических узлов справа (Ia–IIa уровней). При гистологическом исследовании среди фиброзно-жировой ткани и скелетных мышц в 19 из 22 лимфатических узлов обнаружены метастазы ПРЩЖ из высоких клеток, часть из них — с полным замещением лимфоидной ткани. Ткань слюнной железы обычного гистологического строения.

В мае 2017 г. проведен повторный курс радиойодтерапии (4 ГБк). При сцинтиграфии всего тела с ^{131}I (лечебная активность) наблюдалось физиологическое распределение радиофармпрепарата, очагов патологического накопления не выявлено. При спиральной компьютерной томографии (СКТ) 13.11.2017 выявлены множественные увеличенные лимфатические узлы шеи и подмышечной области справа метастатического характера. В обоих легких визуализированы единичные очаговые уплотнения, требующие динамического наблюдения. Признаков метастатического поражения головного мозга, органов брюшной полости и малого таза не обнаружено. Сумма наибольших диаметров целевых очагов (по критериям RECIST 1.1) составила 66 мм. Процесс признан нерезектабельным.

С 26.03.2018 начат ежедневный прием леватиниба в дозе 24 мг. При контрольной СКТ от 21.05.2018 наблюдалось выраженное уменьшение количества и размеров метастатически измененных лимфатических узлов (рис. 2). В легких сохранялись ранее выявленные очаговые уплотнения прежних размеров и в прежнем количестве.

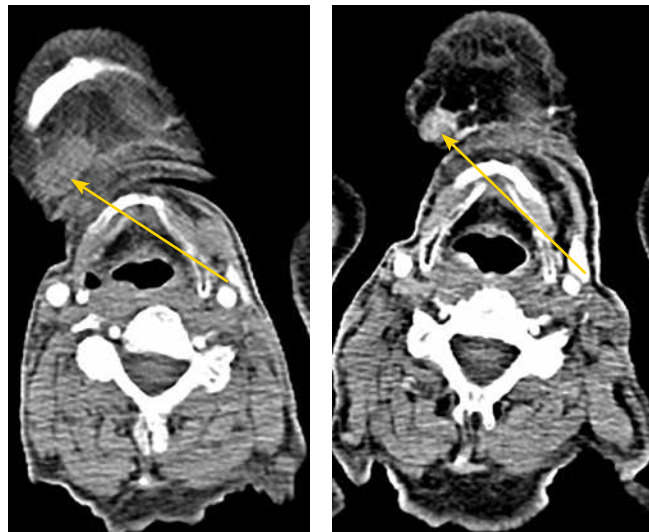


Рис. 2. Компьютерная томография. Уменьшение размеров метастатически пораженного подбородочного лимфатического узла на фоне терапии леватинибом у пациента К.

Fig. 2. Computer tomography scan. The size of a metastatic submental lymph node was reduced in response to lenvatinib therapy (patient K.)

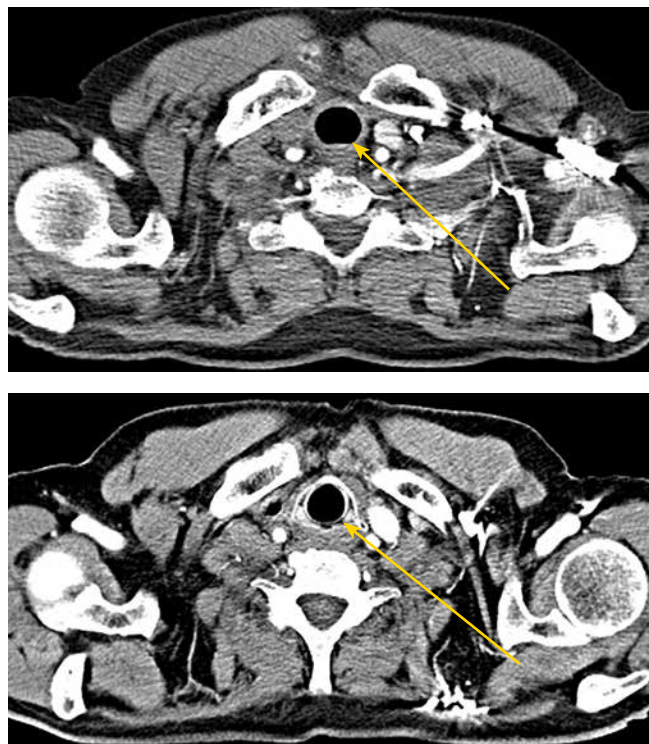


Рис. 3. Компьютерная томография. Полная резорбция подключичного лимфатического узла справа у пациента К. на фоне терапии леватинибом

Fig. 3. Computer tomography scan. Complete resorption of the right subclavian lymph node in response to lenvatinib therapy (patient K.)

На фоне терапии сумма наибольших диаметров целевых очагов уменьшилась на 70 %, исчезли некоторые нецелевые очаги (рис. 3). По критериям RECIST 1.1 ответ опухоли соответствует частичной регрессии.

С начала приема препарата до регистрации первого ответа на лечение прошел 1 мес 25 дней. Терапия продолжалась более 20 мес. Из нежелательных явлений отмечены артериальная гипертензия II степени, диарея I степени, утомляемость, астения I степени, снижение массы тела I степени. Коррекция нежелательных явлений: бисопролол 2,5 мг, снижение дозы леватииниба до 20 мг.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 68 лет, поступила в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с диагнозом ПРЩЖ. Из анамнеза: в сентябре 2011 г. во время профилактического осмотра при пальпации шеи выявлено узловое образование в левой доле щитовидной железы. Выполнена пункционная биопсия. При гистологическом исследовании выявлены клетки с признаками ПРЩЖ. В медицинском центре 23.11.2011 выполнена субтотальная тиреоидэктомия. Гистологическое заключение по результатам исследования операционного материала: ПРЩЖ из высоких клеток (рис. 4).

В течение следующего года проведено 2 курса терапии радиоактивным йодом с суммарной активностью 6 ГБк. В 2014 г. зарегистрирована диссеминация опухолевого процесса с наличием множественных внутрикожных метастазов на шее с обеих сторон. Процесс признан нерезектабельным.

С 17.11.2014 проводилась системная терапия мультикиназами ингибиторами (сорафенибом, вандетанибом). На фоне приема опухолевый процесс прогрессировал, возникла угроза кровотечения из одного распадающегося метастаза в области шеи. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба 26.03.2016 проведено хирургическое лечение — удаление метастатического образования мягких тканей боковой поверхности шеи слева, селективная диссекция шейных

лимфатических узлов слева (II–V уровней). При гистологическом исследовании в материале образования выявлена фиброзная ткань с очагами ПРЩЖ из высоких клеток. В жировой клетчатке обнаружены метастазы ПРЩЖ аналогичного строения. При СКТ шеи и органов грудной клетки от 03.10.2018 выявлены множественные метастатически измененные лимфатические узлы в области шеи, средостения и подмышечных областях с обеих сторон. В обоих легких визуализированы множественные очаговые образования диаметром до 8 мм. Признаки метастатического поражения головного мозга, органов брюшной полости и малого таза отсутствовали. Сумма наибольших диаметров целевых очагов (по критериям RECIST 1.1) составила 46 мм. Процесс признан нерезектабельным.

С 29.10.2018 начат ежедневный прием леватииниба в дозе 24 мг. При контрольной СКТ от 26.12.2018 при сравнении с предыдущими данными констатировано выраженное уменьшение количества и размеров метастатически пораженных лимфатических узлов шеи (рис. 5), средостения и подмышечных областей (рис. 6), уменьшение размеров очаговых образований в легких. На фоне терапии сумма наибольших диаметров целевых

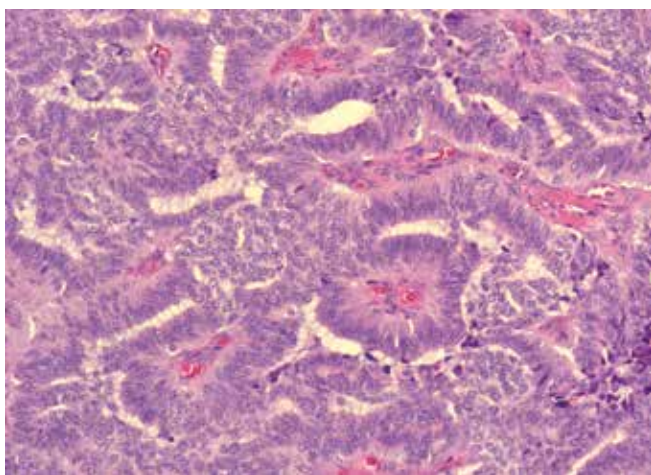


Рис. 4. Гистологическое исследование операционного материала пациентки М. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 4. Computer tomography scan. The size of metastatic lymph nodes in the lower third of the neck on the right was reduced in response to lenvatinib therapy (patient M.). Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

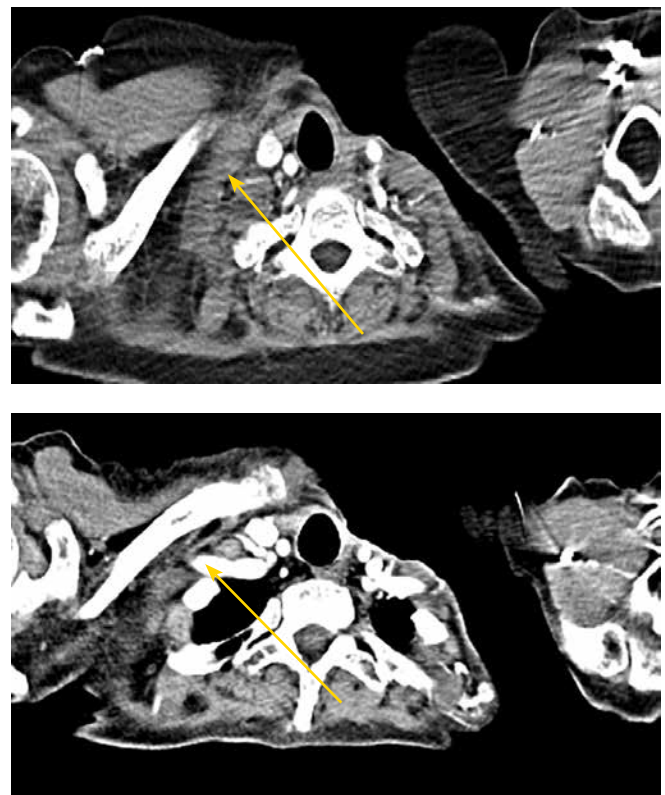


Рис. 5. Компьютерная томография. Уменьшение размеров метастатически пораженных лимфатических узлов нижней трети шеи справа у пациентки М. на фоне терапии леватиинибом

Fig. 5. Computer tomography scan. The size of metastatic axillary lymph nodes in patient M. was reduced in response to lenvatinib therapy (patient M.)

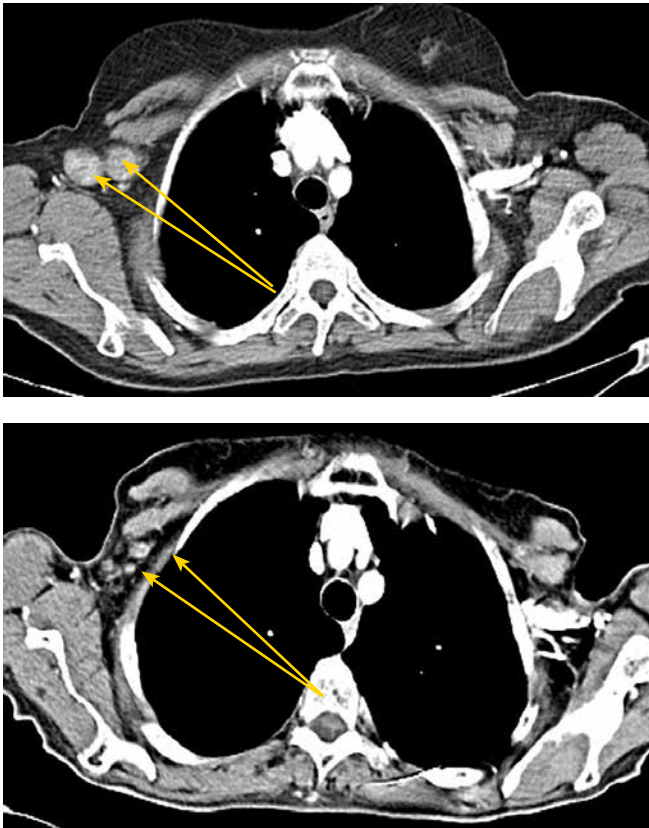


Рис. 6. Компьютерная томография. Уменьшение размеров метастатически пораженных подмышечных лимфатических узлов у пациентки М. на фоне терапии ленватинибом

Fig. 6. Computer tomography scan. The size of metastatic axillary lymph nodes was reduced in response to lenvatinib therapy (patient M.)

очагов уменьшилась на 50 %, количество нецелевых очагов также сократилось. По критериям RECIST 1.1 зарегистрирован частичный регресс опухоли.

От начала приема препарата до регистрации первого ответа на лечение прошел 1 мес 27 дней. Длительность терапии составила >20 мес. Из нежелательных явлений отмечена клинически незначимая протеинурия. Снижения дозы леватиниба не потребовалось.

Заключение

С 1976 г., когда W. Hawk и J. Hazard впервые сообщили о варианте рака щитовидной железы из высоких клеток, ведется дискуссия о том, по каким критериям определять принадлежность к нему [19]. В клинической практике диагностика этого варианта затруднена из-за сложности его патоморфологической верификации. Основным предметом дискуссии является доля высоких клеток, которая варьирует от 10 до 70 %. Так, M.S. Dettmer и соавт. считают, что диагноз ПРЩЖ из высоких клеток правомерен при их количестве,

превышающем 50 % [20]. При этом высота клеток должна быть по крайней мере в 2 раза больше ширины [6]. I. Ganly и соавт. приняли за пороговую величину 30 % высоких клеток, поскольку 10-летняя выживаемость пациентов с долей высоких клеток 30–49 % статистически значимо не отличалась от выживаемости пациентов с долей высоких клеток >50 %. В том же исследовании у 4 (2,4 %) из 165 пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток в последующем развился анапластический рак, в то время как ни у одного из 288 пациентов с классическим вариантом ПРЩЖ этого не произошло ($p = 0,017$) [18].

Ввиду агрессивности данной опухоли крайне важно верифицировать диагноз и избрать более радикальную тактику лечения. В одном из представленных выше клинических наблюдений именно недостаточно точная оценка морфологической структуры стала основанием для выполнения субтотальной тиреоидэктомии, а в другом случае диагноз был поставлен лишь после открытой биопсии лимфатического узла. На подобные затруднения ссылаются многие авторы; по-прежнему нет информации о папиллярных микрокарциномах из высоких клеток, когда установить диагноз возможно лишь после шейной лимфодиссекции по поводу метастаза злокачественного новообразования из неустановленного первичного очага. Отсутствуют и общепринятые рекомендации о необходимости проведения в таких случаях радиойодтерапии.

Ленватиниб сегодня является приоритетным препаратом 1-й линии таргетной терапии у пациентов с прогрессирующим радиойодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы [21]. По данным M. Schlumberger и соавт., полученным в регистрационном исследовании левватиниба, при данной нозологии была зарегистрирована высокая выживаемость без прогрессирования при назначении этого препарата (18,3 мес против 3,6 мес в группе плацебо $p < 0,001$), а также высокая частота объективного ответа — 64,8 % [22]. При назначении левватиниба больным ПРЩЖ из высоких клеток мы ожидали хороший клинический эффект. В результате в обоих случаях был получен полный ответ со стороны нецелевых очагов и частичный ответ со стороны таргетных. Частота нежелательных явлений в этой серии наблюдений не отличалась от известной по данным литературы. Мы столкнулись с контролируемой артериальной гипертензией, диареей, утомляемостью, астенией, снижением массы тела и протеинурией. Новых видов токсических реакций на прием левватиниба не наблюдалось. Данные клинические случаи продемонстрировали эффективность левватиниба в лечении больных ПРЩЖ из высоких клеток.

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

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. С. 14–20. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertzena, 2018. Pp. 14–20. (In Russ.)].
2. Lin J.D., Hsueh C., Huang B.Y. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med J* 2011;34(1):23–34.
3. Ghossein R., Livolsi V.A. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008;18(11):1179–81. DOI: 10.1089/thy.2008.0164.
4. Morris L.G.T., Shaha A.R., Tuttle R.M. et al. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. *Thyroid* 2010;20(2):153–8. DOI: 10.1089/thy.2009.0352.
5. Wang X., Cheng W., Liu C., Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget* 2016;7(26):40792–9. DOI: 10.18632/oncotarget.8215.
6. Axelsson T.A., Hrafnkelsson J., Olafsdottir E.J., Jonasson J.G. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a population-based study in Iceland. *Thyroid* 2015;25(2):216–20. DOI: 10.1089/thy.2014.0075.
7. Collini P., Mattavelli F., Pellegrinelli A. et al. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: Morphologic subtypes, biologic behavior and prognosis: a clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period. *Am J Surg Pathol* 2006;30(11):1420–6. DOI: 10.1097/01.pas.0000213264.07597.9a.
8. Prendiville S., Burman K.D., Ringel M.D. et al. Tall cell variant: an aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(3):352–7. DOI: 10.1016/S0194-5998(00)70047-7.
9. Leung A.K.-C., Chow S.-M., Law S.C. Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118(1):32–8. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318156f6c3.
10. Guan H., Vandenbussche C.J., Erozan Y.S. et al. Can the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma be distinguished from the conventional type in fine needle aspirates? A cytomorphologic study with assessment of diagnostic accuracy. *Acta Cytol* 2013;57(5): 534–42. DOI: 10.1159/000353823.
11. Michels J.J., Jacques M., Henry-Amar M., Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38(2):212–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.08.001.
12. Ghossein R.A., Leboeuf R., Patel K.N. et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid* 2007;17(7):655–61. DOI: 10.1089/thy.2007.0061.
13. Terry J.H., St. John S.A., Karkowski F.J. et al. Tall cell papillary thyroid cancer: incidence and prognosis. *Am J Surg* 1994;168(5):459–61. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80099-6.
14. Rüter A., Nishiyama R., Lennquist S. Tall-cell variant of papillary thyroid cancer: disregarded entity? *World J Surg* 1997;21(1):15–20. DOI: 10.1007/s002689900187.
15. Urano M., Kiriya Y., Takakuwa Y., Kuroda M. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: its characteristic features demonstrated by fine-needle aspiration cytology and immunohistochemical study. *Diagn Cytopathol* 2009; 37(10):732–7. DOI: 10.1002/dc.21086.
16. Campo E., Merino M.J., Liotta L. et al. Distribution of the 72-kd type IV collagenase in non neoplastic and neoplastic thyroid tissue. *Hum Pathol* 1992;23(12):1395–401. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90060-g.
17. Rivera M., Ghossein R.A., Schoder H. et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113(1):48–56. DOI: 10.1002/cncr.23515.
18. Ganly I., Ibrahimipasc T., Rivera M. et al. Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features. *Thyroid* 2014;24(4):662–70. DOI: 10.1089/thy.2013.0503.
19. Hawk W.A., Hazard J.B. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q* 1976;43(4):207–15. DOI: 10.3949/ccjm.43.4.207.
20. Dettmer M.S., Schmitt A., Steinert H. et al. Tall cell papillary thyroid carcinoma: new diagnostic criteria and mutations in *BRAF* and *TERT*. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(3):419–29. DOI: 10.1530/ERC-15-0057.
21. Thyroid Carcinoma. NCCN Guidelines Version 2.2020. Available at: <https://www.nccn.org>.
22. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.

Вклад авторов

Е.В. Бородавина: проведение операций, ассистирование, другое лечение, выполнение лабораторных и инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, анализ полученных данных, написание текста статьи;

П.А. Исаев: проведение операций, ассистирование, другое лечение, выполнение лабораторных и инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Ф.С. Севрюков, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: научное редактирование, научное консультирование;

А.В. Сидорин, Н.В. Северская, А.А. Ильин: получение данных для анализа;

В.В. Полькин: проведение операций, ассистирование, другое лечение, выполнение лабораторных и инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов;

Т.А. Агабабян: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Borodavina: performing operations, assisting, other treatment, performing laboratory and instrumental diagnostic tests, supervising patients, analyzing the obtained data, article writing;

P.A. Isaev: conducting operations, assisting, other treatment, performing laboratory and instrumental diagnostic tests, supervising patients, analyzing the obtained data, reviewing publications on the topic of the article, article writing;

F.S. Sevrakov, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific editing, scientific consulting;

A.V. Sidorin, N.V. Severskaya, A.A. Ilyin: obtaining data for analysis;

V.V. Polkin: performing operations, assisting, other treatment, performing laboratory and instrumental diagnostic tests, supervising patients;

T.A. Agababyan: reviewing publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

А.В. Сидорин / A.V. Sidorin: <https://orcid.org/0000-0003-1804-5189>

Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

Т.А. Агабабян / T.A. Agababyan: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>

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

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. This work was supported by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

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: 29.08.2020. **Принята к публикации:** 06.10.2020.

Article submitted: 29.08.2020. **Accepted for publication:** 06.10.2020.

Does morphology have real impact on local and distant recurrences in head and neck cutaneous melanoma?

A.M. Mudunov, M.B. Pak, L.V. Demidov, K.A. Baryshnikov

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

Contact: Maxim Pak mbpak@yandex.ru

Introduction. The term “local recurrence” is usually understood as regrowth of a tumor after surgical treatment. The regrowth appears within 3–5 cm from postoperative cicatrix. The causes for such prolonged tumor growth or recurrence of patients with cutaneous melanoma are nonradical surgical treatment as well as satellite or transit metastases that were not removed in-block with primary tumor. A great number of clinical researches, aimed at examination of melanoma, its patterns, anatomical criteria and features of clinical course, gave an opportunity to separate satellite or transit metastases into an independent group. Such metastases are realized inside or subdermally, up to 2 cm or more than 2 cm from the primary tumor, yet, not reaching the location of the first regional barrier.

The aim of the study is to define influence of the main prognostic factors such as tumor thickness according to Breslow, the level of invasion according to Clark and the presence of ulceration on the frequency of local recurrence with cutaneous melanoma of head and neck.

Materials and methods. The research involved 174 patients with cutaneous melanoma of head and neck (1995–2014). According to our index of contraction of a skin flap (median 30 %) the true borders of resection were clearly defined within all the patients. Thereby, 3 groups were identified with the following resection margin: <0.5; 0.6–1.0 and >1.0 cm, where followed-up treatment results were analyzed.

Results. Progression-free survival didn't correlate with the size of surgical resection margins. The survival rates were the best with the lowest resection margin under 0.5 cm (77.3 %) and the worst with the highest resection margin more than 1.0 cm (38.7 %). That means that the treatment results don't depend on the width increase of tumor resection margin.

Conclusions. We consider that clear surgical margins for any thickness of cutaneous melanoma of head and neck should be as follows: <2 mm – 0.46 mm ($p = 0.13$), 2.01–4.00 mm – 0.58 mm ($p = 0.002$), >4 mm – 0.72 mm ($p = 0.016$). In our work, the influence of the main prognostic factors, such as tumor thickness according to Breslow, level of invasion according to Clark and ulceration on the frequency of head and neck cutaneous melanoma local recurrences had no impact.

Key words: cutaneous melanoma, head and neck, local recurrence, surgical resection margin, progression-free survival

For citation: Mudunov A.M., Pak M.B., Demidov L.V., Baryshnikov K.A. Does morphology have real impact on local and distant recurrences in head and neck cutaneous melanoma? *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(3):55–64.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-55-64



Влияют ли морфологические признаки на частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов при меланоме кожи головы и шеи?

А.М. Мудунов, М.Б. Пак, Л.В. Демидов, К.А. Барышников

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

Введение. Под термином «местный рецидив» обычно понимают повторный рост опухоли после хирургического вмешательства, который возникает в пределах 3–5 см от послеоперационного рубца. Причины продолженного роста опухоли или рецидива у пациентов с меланомой кожи — нерадикальное хирургическое лечение, а также сателлитные или транзитные метастазы, которые не были удалены единым блоком вместе с первичной опухолью. Многочисленные исследования особенностей биологии меланомы, морфологических критериев ее диагностики и особенностей ее клинического течения позволили выделить в отдельную группу сателлитные и транзитные метастазы, которые реализуются внутри- или подкожно на расстоянии <2 см или >2 см от первичной опухоли, но не достигая места расположения первого регионарного барьера.

Цель исследования — определить влияние основных прогностических факторов, таких как толщина опухоли по Breslow, уровень инвазии по Clark и наличие изъязвлений, на частоту местных рецидивов при меланоме кожи головы и шеи.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 174 пациента с меланомой кожи головы и шеи, проходившие лечение в 1995–2014 гг. С помощью полученного нами индекса сокращения кожного лоскута (медиана 30 %) истинные границы резекции были точно определены у всех пациентов. В зависимости от этого были сформированы 3 группы с отступом <0,5; 0,6–1,0 и >1,0 см, в которых проанализированы отдаленные результаты лечения.

Результаты. Безрецидивная выживаемость не коррелировала с величиной хирургического отступа. Она была лучшей при минимальном хирургическом отступе (77,3 %) и худшей при максимальном отступе (38,7 %), т. е. отдаленные результаты лечения не зависят от ширины хирургического отступа.

Заключение. С использованием ROC-кривых определены безопасные границы хирургического отступа для меланомы кожи головы и шеи: при толщине меланомы кожи головы и шеи < 2 мм отступ 0,46 мм ($p = 0,13$), при толщине меланомы 0,58 мм – 2,01–4,00 мм ($p = 0,002$), при толщине меланомы > 4 мм – 0,72 мм ($p = 0,016$). В нашей работе такие факторы, как толщина опухоли по Breslow, уровень инвазии по Clark и наличие изъязвлений, не влияли на частоту местных рецидивов меланомы кожи головы и шеи, что дает основание утверждать, что уменьшение хирургического отступа действительно не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: меланома кожи, голова и шея, местный рецидив, край резекции, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Мудунов А.М., Пак М.Б., Демидов Л.В., Барышников К.А. Влияют ли морфологические признаки на частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов при меланоме кожи головы и шеи? Опухоли головы и шеи 2020;10(3):55–64. (На англ.).

Introduction

Cutaneous melanoma refers to a range of tumors with unexpected clinical outcome. On the one hand, it is connected with the aggressive character of the tumor and severity of prognosis, on the other hand with the possibility of curing of the disease on the stage of local process [1, 2]. Despite the fact that this pathology constitutes not more than 12 % among all malignant skin neoplasms, death rate due to this pathology constitutes more than 75 % among all death occurrences induced by malignant dermal diseases. According to the data from various authors, cutaneous melanoma of head and neck occurs in approximately 20–30 % of cases [3]. Over the past 3 decades there has been a sharp increase in the incidence of cutaneous melanoma disease [4–6]. There were 10 454 new cases of cutaneous melanoma patients in the year of 2016 in Russia. From 2006 to 2016 average annual increase of diseased constituted 3.07 % [7]. The peak incidence of diseases is observed in the age group of 60–64.

In Russia, according to the data for the year of 2018, around one third of patients were diagnosed with I–II stages of the disease – 79.2 %, and III and IV stages of the disease – 10.5 and 8.6 %, respectively. However, if one separates I and II stages, the incidence of this disease will not seem so optimistic. Thus patients with “early” cutaneous melanoma (I stage) are detected in approximately 10–12 % of cases, but in a more significant amount of cases – 60 % of patients are exposed with “interim” neoplastic process (II stage), a long-term prognosis of life that cannot be considered satisfactory.

An increase in the incidence of cutaneous melanoma indicates that diagnostic methods for this pathology have improved in recent years, at the same time high mortality from disseminated melanoma is recorded.

The main treatment for primary cutaneous melanoma remains surgical removal. Up till the 50–60s of the XX century, most oncologists performed very extensive, ultraradical operations in order to improve treatment results [8]. Most surgeons had no doubt that a narrow melanoma resection would lead to an inevitable recurrence of the disease. In the literature, one could find recommendations for the surgical treatment of primary cutaneous melanoma with resection margin borders from 2 cm [9] to 15 cm [10–14]. At the same time, more and more works on clinical trials of a more economical resection began to appear.

Thus, over the past 30 years, the main problem of the surgical treatment of primary cutaneous melanoma all over the world was the question about the size of resection margins [10, 15–21].

Since 1985 6 prospective clinical researches studying the optimum resection margin borders of primary cutaneous melanoma resection margin of the skin with different tumor thickness have been conducted. It should be pointed out that patients with head and neck cutaneous melanoma were included in only one of such large studies (European Trial French, 1993 (Khayat D. et al.)). According to table 1 it is clear that all researches were conducted more than 10–20 years ago and it was possible to study the question of safe resection margin at any stage of the neoplastic process throughout this time, except for the stage IIC (cutaneous melanoma > 4 mm thick with ulceration “T4b”), which, according to our data, is the most common in the Russian population due to late diagnosis, and the least studied in prospective randomized studies.

Statistical analysis of the conducted research showed that reducing the boundaries of the resection margin does not lead to increase of the number of recurrences and overall survival rate remains the same in both groups. Thus, the result has always been in favor of an economical resection of primary cutaneous melanoma.

Nevertheless, in 2015 Keith Wheatley and his co-authors carried out a meta-analysis of 6 prospective researches described above. According to the authors, economical resection is not inferior to a wider one; however, “a slight difference does not mean that it does not exist”. There were 4233 patients with cutaneous melanoma included in the research, where a wide resection (3, 4 and 5 cm) was compared to a more narrow one (1 or 2 cm). In the result of this systematic overview and meta-analysis a slight worsening of followed-up treatment results was detected [33].

Speaking of followed-up treatment results of cutaneous melanoma, one should notice that life prognosis isn't influenced by safe resection margin. The main morphological factors of primary tumor such as tumor thickness according to Breslow and the presence of invasion [34]. At the same time, the size of the surgical resection margin affects the frequency of local recurrences, reflecting the radical nature of surgical intervention in the area of the primary site [35].

The term “local recurrence” is usually understood as regrowth of a tumor after surgical treatment. The regrowth

Table 1. Clinical research evaluating the boundaries of resection margin borders for radical removal of primary cutaneous melanoma

Research	Amount of patients	Tumor thickness	Resection margin borders	TNM/AJCC 2009	Overall survival	Periodicity of local recurrences
European Trial French, 1993 (Khayat D. et al.) [22, 23]	336	≤2 mm	2 vs 5 cm	I–IIA	87 and 86 % (10-year)	13.6 and 20 %
Swedish I MSG Trial Swedish, 2000 (Cohn-Cedermark G. et al., Ringborg U. et al.) [24, 25]	989	0.8–2.0 mm	2 vs 5 cm	I–IIA	79 and 76 % (5-year)	0.6 and 2.4 %
WHO Melanoma Trial, 1991 (Cascinelli N. et al., Veronesi U. et al.) [26, 27]	612	≤2 mm (0.99 mm in group 1 cm, 1.02 mm in group 3 cm)	1 vs 3 cm	I–IIA	96.4 and 96.4 % (10-year)	0.98 and 0.97 %
Intergroup Melanoma Trial Intergroup, 1996 (Balch C. et al., Karakousis C.P. et al.) [28–30]	740	1–4 mm (average thickness 1.8 mm)	2 vs 4 cm	I–IIB	70 and 77 % (6-year)	2.1 and 2.6 %
UK Trial BAPS/MSG, 2004 (Thomas J.M. et al.) [31]	900	≥2 mm (average thickness in group 1 cm – 3 mm, in group 3 cm – 3.1 mm)	1 vs 3 cm	I–IIC	32.2 and 30.9 % (5-year)	8.27 and 5.64 %
Swedish II, 2005 (Gillgren P. et al.) [32]	1000	≥2 mm (pT3, pT4)	2 vs 4 cm	I–IIC	Preliminary findings: no differences with 5-year survival detected	—

appears within 3–5 cm from postoperative cicatrix. The causes for such prolonged tumor growth or recurrence of patients with cutaneous melanoma are nonradical surgical treatment as well as satellite or transit metastases that were not removed in-block with primary tumor [1, 36, 37]. A great number of clinical researches, aimed at examination of melanoma, its patterns, anatomical criteria and features of clinical course, gave an opportunity to separate satellite or transit metastases into an independent group. Such metastases are realized inside or subdermally, up to 2 cm or more than 2 cm from the primary tumor, yet, not reaching the location of the first regional barrier.

We consider it to be necessary to differentiate two following notions – recurrence, which appeared straight in cicatrix, and the realization of satellite or transit metastasis, which is interpreted by many authors as “local recurrence”. We believe that it is wrong to consider their presence as a “local recurrence”, since they represent a sign of the systemic character of the disease and are classified according to the TNM AJCC 8th edition (2017) in the “N” category [38]. It should be noted that the life prognosis of the patients from both groups is different. In the first case a repeated event is

present as a local process as well as other manifestations of the disease may not occur, while in the other case realization of metastasis to regional lymph node of neck takes place and the situation meets the “N2c” criterion, 5-year survival of which does not exceed 40–45 %. According to many authors, satellitosis happens due to the phenomenon of “sticking” of melanocytes in lymphatic fissure. The issue of likelihood of the development of satellites on this or that particular area of skin with the realization of metastasis to regional lymph node of neck with various thicknesses of primary melanoma remains unsolved. This would allow a more selective approach to the concept of “wide resection of head and neck cutaneous melanoma”, where the issue of economical removal is most relevant.

However, there is another point of view on the nature of relapsing lesions with cutaneous melanoma. This theory is based on paracrine stimulation of the primary tumor of normal melanocytes with their subsequent transformation into tumorous ones (Prof. L.V. Demidov). Such mechanism arises due to the humoral effect of growth factors of the primary tumor, which can circulate throughout the whole body even after the removal of the primary tumor. These factors

can stimulate the production of the same factors in normal melanocytes, involving an increasing number of normal cells in the process of tumor transformation. Taking this point of view into account, it becomes absolutely clear that such mechanism of a recurrence does not depend on the volume of a removed tissue. In support of this theory, there are a number of individual clinical observations in which a local recurrence occurs simultaneously with remote metastasis. This fact confirms the consistency of existence of paracrine mechanism. However, further study of the pathogenesis of relapsing processes is necessary to confirm this theory.

Thus, it seems interesting to analyze the influence of different factors on the frequency of local recurrences after radical removal of cutaneous melanoma of head and neck.

Materials and methods

This study is based on retrospective data from 174 patients with head and neck cutaneous melanoma who received treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 1995–2014. The age of patients ranged from 18 to 92 years (mean age 54.4 ± 16.3 years, median 54 years). When evaluating the results of treatment, depending on the resection margin, it should be also taken into consideration that there is such an issue as a reduction of the skin flap from the moment of resection till the description of it by a pathomorphologist, and there are differences between surgical and pathological resection margins. Due to the fact that the main source of information was the data of histological findings, where the pathomorphological margin was indicated, this circumstance had to be taken into account in order to determine the true boundaries of the resection in the future. Therefore, there was a need to find a method that would objectively restore the original size of the skin flap.

For this reason, we introduced a skin flap reduction index – the amount of tissue volume loss, which is estimated as the reduction in the distance from the edge of the resection to the edge of the tumor before and after surgery and which is expressed as a percentage. A prospective part of the research was performed in the Department of Head and Neck Tumors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2013–2015. The purpose

of the research was to evaluate the skin flap reduction index. The study included 21 patients with a local form of head and neck cutaneous melanoma. 25 skin flaps were examined. The most frequent anatomical localization of the primary lesion was the facial area – 12 (48 %) cases. In 8 (32 %) cases, the head and in 5 (20 %) cases, the neck.

When a skin flap was formed after resection, the distance from the edge of resection margin to the edge of the tumor reduced from 14.1 to 53.3 % and averaged 31.2 ± 10.7 %. Thus, the median contraction of the skin flap was 30 % (fig. 1). It appeared that the skin flap reduction index didn't significantly differ in relation to the location of the tumor and the age of the patients.

The conducted analysis allowed us to calculate the true value of resection margin of all patients in the retrospective group ($n = 174$). We stratified the main group of patients into 3 subgroups depending on the adjusted value of the resection margin: <0.5 cm, $0.6–1.0$ cm and >1.0 cm.

The minimal resection margin (<0.5 cm) was most often used in the group of patients with primary tumor localization in the facial area – 48.9 % ($n = 44$) (compared to hairy part of the head – 20.8 % ($n = 11$) and neck area – 6.4 % ($n = 2$), $p < 0.005$) (table 2). Surgical margin of $0.6–1.0$ cm was most

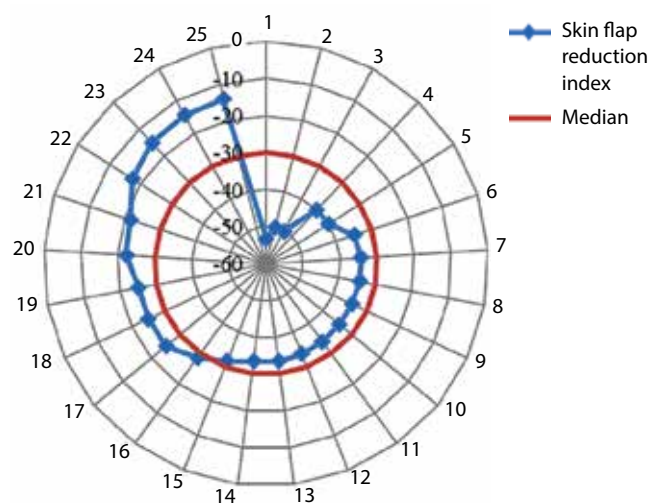


Fig. 1. Skin flap reduction index

Table 2. The size of resection margin depending on localization of position of the primary tumor ($n = 174$)

Resection margin	Hairy part of the head ($n = 53$)	Facial area ($n = 90$)	Regions of neck ($n = 31$)	Overall ($n = 174$)
<0.5 cm	11 (20.8 %)*	44 (48.9 %)	2 (6.4 %)*	57 (32.8 %)
$0.6–1.0$ cm	16 (30.2 %)	30 (33.3 %)	18 (58.1 %)*†	64 (36.8 %)
>1.0 cm	26 (49.0 %)*	16 (17.8 %)	11 (35.5 %)*	53 (30.4 %)
Average, cm	$1.04 \pm 0.63^*$	0.61 ± 0.41	$1.02 \pm 0.50^*$	0.82 ± 0.54

* Significant difference compared to the position of the tumor in the facial area.

† Significant difference compared to the position of the tumor in the hairy part of the head.

often recorded in the neck area — 58.1 % ($n = 18$) compared to hairy part of the head and facial area: 30.2 and 33.3 %, respectively ($p < 0.005$). Surgical resection margin of more than 1.0 cm was most often found in groups of patients with localization of the tumor on the hairy part of the head 49 % ($n = 26$) and 35.5 % of the neck ($n = 11$) (compared with the facial area 17.8 %, $p < 0.005$).

When localizing the tumour in the facial area, the average resection margin value constituted 0.61 ± 0.41 and was significantly smaller (compared to the hairy part of the head 1.04 ± 0.63 ($p = 0.000002$) and the neck area 1.02 ± 0.50 ($p = 0.000017$)).

Since the thickness of the tumor according to Breslow is the most important prognostic factor for the local cutaneous melanoma, we analyzed the size of the surgical resection margin depending on the thickness of the primary melanoma, and the following tendency was detected. In the group of patients with “thin” melanoma (≤ 1 mm), in most cases the minimum (< 0.5 cm) surgical resection margin was performed — 16 (55 %), a bit less often 0.6–1.0 cm — 11 (38 %), and margin > 1.0 cm in only 2 (7 %) patients (table 3). A detailed analysis of patients with a surgical margin tumor thickness (1.01–2.00 and 2.01–4.00 mm) showed almost the same distribution of patients in groups depending on the size of the surgical resection margin. At the same time, surgical resection margin of up to 1.0 cm was performed in these groups, in most cases (79 and 76.9 %). In the group of patients with “thick” cutaneous melanoma (> 4 mm), the maximum surgical margin (> 1.0 cm) was performed with 41 (41.5 %) patients, and twice less often — 22 times (22.2 %) — the minimum one was (< 0.5 cm).

Also, all the patients were divided into two groups according to the presence or absence of ulceration of primary skin melanoma: 105 (60.3 %) against 68 (39.1 %) (table 4).

It is common knowledge, that the presence of metastasis in regional lymphatic nodes (pN+) is one of the main factors which significantly worsens the followed-up treatment results of patients with cutaneous melanoma. For that matter, for obtaining an objective assessment of the impact of such a factor as the size of the surgical resection margin, we decided to exclude patients with regional metastasis from the study groups for further analysis. Thus, the group without regional metastasis (pN0) constituted 131 patients.

A detailed analysis of the surgical resection margin depending on the stage of TNM/AJCC (the distribution was performed in the group without regional metastasis “pN0”) generally showed a similar tendency, as when analyzing the general group of patients with surgical resection margin depending on the thickness of the tumor according to Breslow ($n = 174$) (table 3). Surgical resection margin ≤ 0.5 cm was most often performed at the stage of melanoma 0 — IA/B — 41.6 % (table 5). In stages IIA and IIB, all types of surgical resection margin were used approximately similarly often. The maximum surgical resection margin (> 1.0 cm) was most often (3 times) used in the IIC stage of the tumor process.

Thus, a greater surgical resection margin was used with a greater local prevalence of the tumor process.

In order to determine the reference range of the necessary resection margin that affects the prognosis of the disease course, we analyzed the ROC curves (Receiver Operating Characteristic) at different tumor thicknesses in relation to the frequency of progression (fig. 2).

Table 3. The size of the surgical resection margin depending on the thickness of the tumor according to Breslow ($n = 174$)

Resection margin	Thickness of the tumor according to Breslow				
	≤ 1 mm ($n = 29$)	1.01–2.00 mm ($n = 19$)	2.01–4.00 mm ($n = 26$)	> 4 mm ($n = 99$)	<i>in situ</i> ($n = 1$)
< 0.5 cm	16 (55.0 %)*	9 (47.5 %)*	9 (34.6 %)	22 (22.2 %)	1 (100.0 %)
0.6–1.0 cm	11 (38.0 %)	6 (31.5 %)	11 (42.3 %)	36 (36.3 %)	0 %
> 1.0 cm	2 (7.0 %)*	4 (21.0 %)	6 (23.1 %)	41 (41.5 %)	0 %

* Significant differences compared to a tumor with thickness more than 4 mm.

Thus, with an increase in the thickness of the tumor, the size of the surgical resection margin gradually increased.

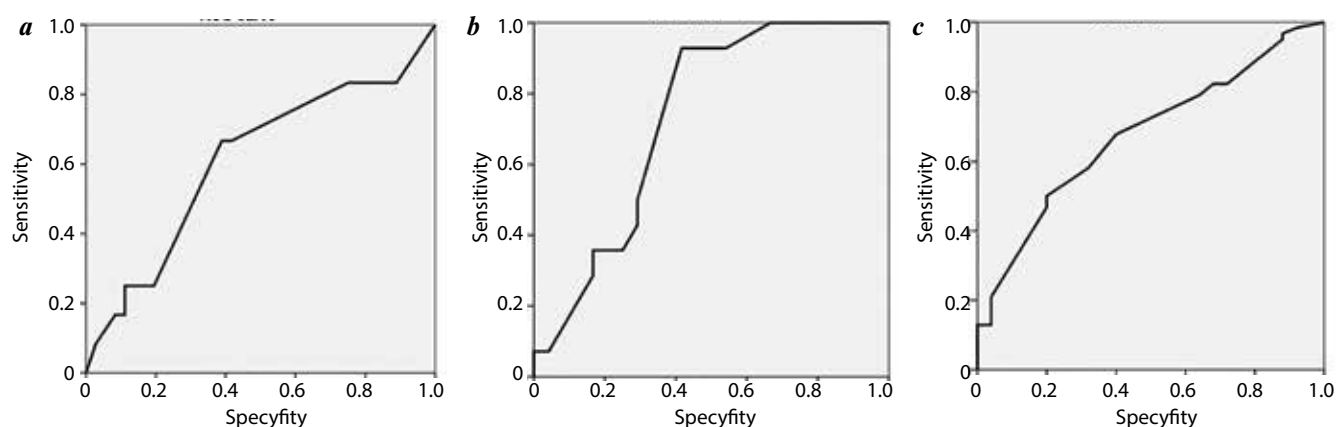
Table 4. Patient distribution according to ulceration

Ulceration	Hairy part of the head ($n = 53$)	Facial area ($n = 90$)	Neck area ($n = 31$)	Total ($n = 174$)
No	17 (38.1 %)	39 (43.3 %)	12 (38.7 %)	68 (39.1 %)
Yes	36 (67.9 %)	50 (55.6 %)	19 (61.3 %)	105 (60.3 %)
<i>In situ</i>	0 %	1 (1.1 %)	0 %	1 (0.6 %)

Table 5. The amount of surgical resection margin depending on the stage of cutaneous melanoma in the pN0 group ($n = 131$)

Resection margin	Amount of patients	Stage of TNM/AJCC			
		0 – IA/B	IIA	IIB	IIC
≤0.5 cm	48	20 (41.6 %)	7 (14.6 %)	13 (27.1 %)	8 (16.7 %)
0.5–1.0 cm	51	11 (21.6 %)*	7 (13.7 %)	13 (25.5 %)	20 (39.2 %)*
>1.0 cm	32	3 (9.4 %)*	3 (9.4 %)	9 (28.1 %)	17 (53.1 %)*
Total	131	34 (25.9 %)	17 (13.0 %)	35 (26.7 %)	45 (34.4 %)

*Credible differences compared to resection margin of ≤0.5 cm, $p < 0.05$.

**Fig. 2.** ROC-curve for the thickness of tumor: a – less 2 mm; b – 2.01–4.0 mm; c – more than 4 mm

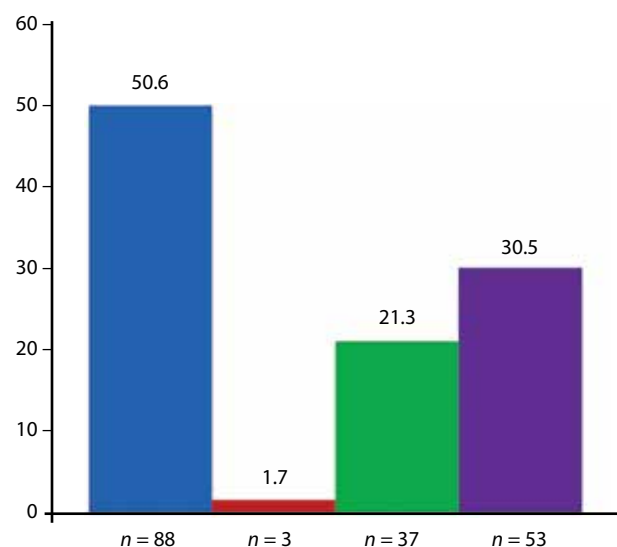
The information from the ROC-curves was as follows. For thickness less than 2 mm, the critical point was the resection margin value of 0.46 cm, which turned out to be statistically insignificant, the sensitivity of this one was 67 % with a specificity of 61 % (fig. 2a). For the thickness of the primary tumor 2.01–4.00 mm (fig. 2b) and more than 4 mm (fig. 2c), the critical points became 0.58 cm (sensitivity 93 % with a specificity of 58 %) and 0.72 cm (sensitivity 68 % at specificity of 60 %), these indicators were significant.

The progression rate with a tumor thickness less than 2 mm with a surgical resection margin of up to 0.46 cm was 16.0 % ($n = 4$), and with more than 0.46 cm it was 34.8 % ($n = 8$) ($p = 0.13$). With a melanoma thickness of 2.01–4.0 mm with a surgical resection margin of up to 0.58 cm, progression occurred in 6.7 % ($n = 1$) with more than 0.58 cm – 56.5 % ($n = 13$) ($p = 0.002$). And finally, with a tumor thickness of more than 4 mm with a surgical margin of up to 0.72 cm, progression was noted in 57.1 % ($n = 20$), and with an surgical margin of more than 0.72 cm – 80.8 % ($n = 42$), $p = 0.016$.

Thus, it is seen that the increase of a surgical resection margin does not improve followed-up treatment results. An increase in significance was noted with an increase in the thickness of primary melanoma. This suggests that the influence of surgical resection margin is most important for cutaneous melanoma of >2 mm.

Results

While analyzing the followed-up treatment results in the general group of patients ($n = 174$), progression at different timescales after the end of treatment occurred in 51 % of the cases (fig. 3). And this progression is most often

**Fig. 3.** Followed-up treatment results in the general group of patients ($n = 174$)

manifested in the form of implementation of distant (30.5 %) and regional (21 %) metastasis. And only in 2 % ($n = 3$) of cases the occurrence of local recurrence was recorded.

For further understanding of the influence of surgical resection margin on followed-up treatment results and for obtaining more objective data from the study group, patients with regional pN+ metastases were excluded; therefore, the study was performed in the group without regional pN0 metastases ($n = 131$).

Among the 131 of analyzed patients, progression occurred to 55 (42.0 %) patients in the period from 1 to 121 months (the average time of progression constituted 18.7 ± 23.6 months). The age of patients ranged from 20 to 89 years (mean age 53.3 ± 15.9 years, median 54 years). 47 (35.8 %) patients died from the underlying disease. They were tracked in the

period from 7.3 to 190.4 months (average period of monitoring constituted 65.1 ± 45.2 months, median 59.3 months).

Recurrence-free survival did not correlate with the size of the surgical resection margin. It was the best with a minimal resection margin of 77.3 ± 6.4 % (median not achieved) and the worst with a maximum surgical margin of 38.7 ± 8.8 % (median of 20 months) (fig. 4), that means, that followed-up treatment results did not depend on the increase in the width of the surgical resection margin.

During the detailed analysis of the “N0” group, depending on the size of the surgical resection margin, it turned out that with an increase of surgical margin, the frequency of progression of patients rapidly grew (fig. 5). So, with surgical margin of ≤ 0.5 cm, progression occurred in 22.9 %, 0.6–1.0 cm – 47 % ($p < 0.05$) and with surgical margin more than > 1 cm – 62.5 % ($p < 0.05$). This happened mainly due to an increase in the frequency of regional and distant metastasis process. Regional metastases with a minimum indentation (≤ 0.5 cm) were realized in 10.4 %, while with a maximum surgical resection margin (> 1 cm) this indicator was 37.5 %. A similar tendency is observed when assessing the frequency of distant metastasis process: ≤ 0.5 cm – 12.5 %, and at > 1 cm – 25 %, respectively. It is important to note that local recurrence of cutaneous melanoma over the entire observation period developed in 2 (3.9 %) patients with a surgical indentation of 0.6–1.0 cm. Thus, it can be seen that the area of the surgical resection margin does not affect the frequency of local recurrence.

The frequency of regional and distant metastases in the group of patients with a tumor thickness of more than 4 mm, increased by more than 3 times compared to the group of patients with up to 1 mm one (fig. 6). Moreover, the frequency of local recurrence did not depend on the thickness of the primary tumor according to Breslow.

In the group of patients with V-level of invasion, the frequency of regional and distant metastasis also sharply increased compared to the group of patients with II level (fig. 7).

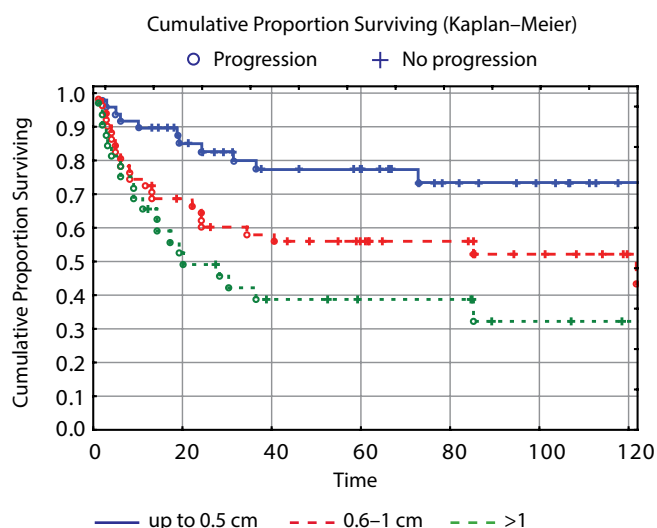


Fig. 4. Recurrence-free survival curve depending on the size of the surgical resection margin in the group of patients without regional metastases (pN0, $n = 131$, $p = 0.0022$)

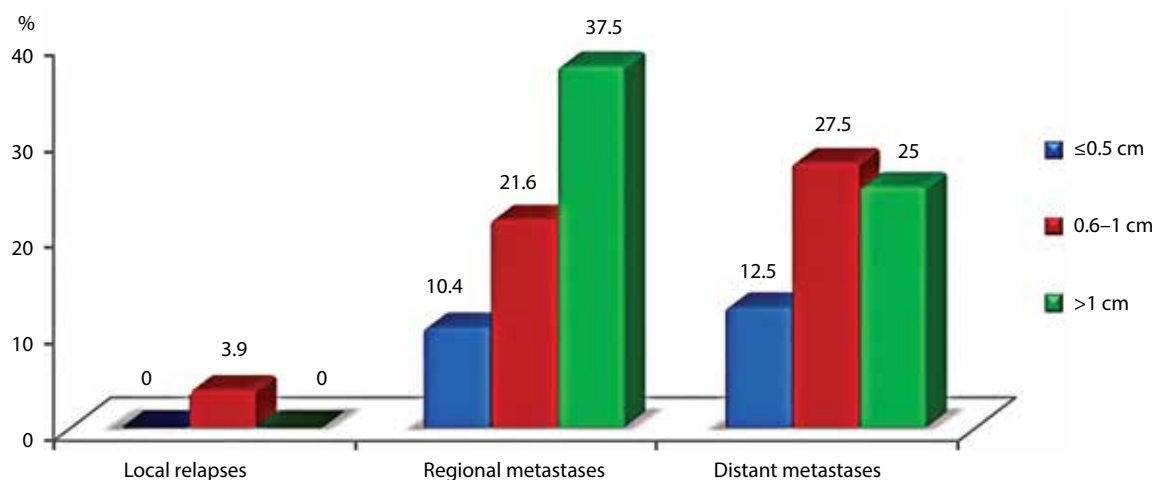


Fig. 5. Followed-up treatment results depending on the size of the surgical resection margin in the group of patients without regional metastases (pN0, $n = 131$)

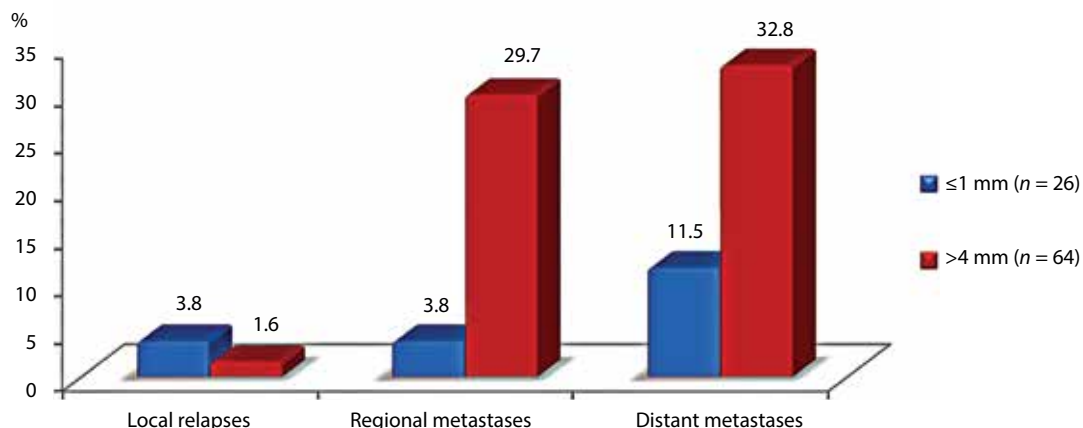


Fig. 6. Followed-up treatment results depending on the thickness of melanoma according to Breslow in the group of patients without regional metastases (pN0, n = 131)

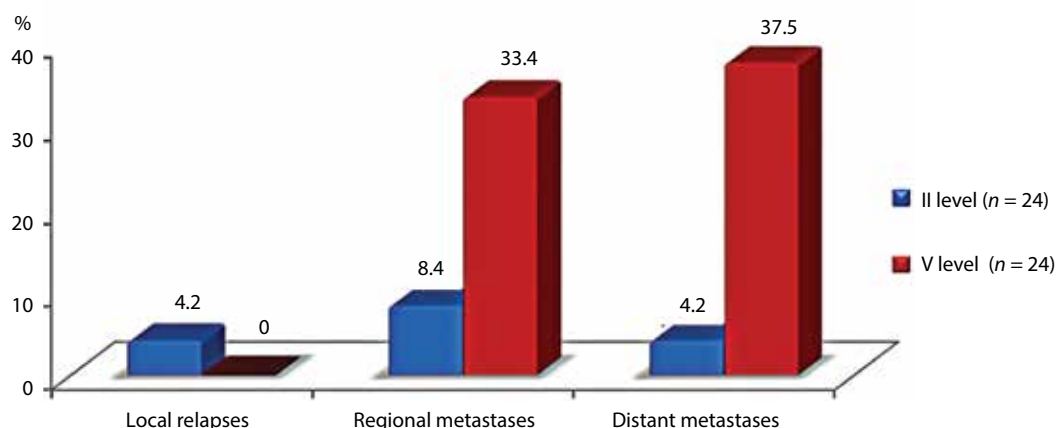


Fig. 7. Followed-up treatment results depending on the level of invasion according to Clark in the group of patients without regional metastases (pN0, n = 131)

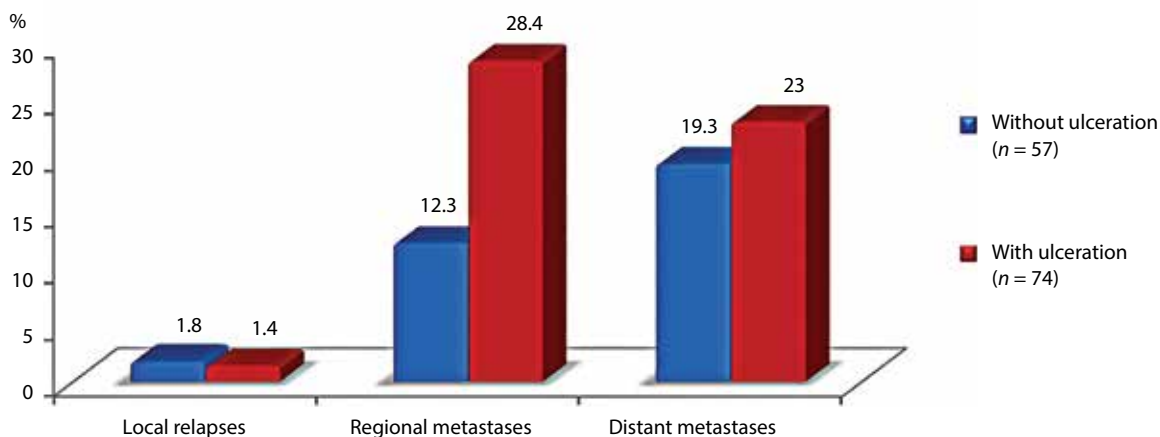


Fig. 8. Followed-up treatment results depending on the presence of ulceration in the group of patients without regional metastases (pN0, n = 131)

There was still no effect of the invasion level according to Clark on the local recurrence rate.

During the analysis of followed-up treatment results, depending on such an important prognostic factor as

carcinolysis of the primary tumor, it can be seen that worsening of overall survival occurred also due to an increase in the frequency of regional and distant metastasis (fig. 8). It should be noted that the frequency of regional metastases

in the group with carcinoecrosis of the primary tumor increased by more than 50 %. At the same time, no influence of this factor on the frequency of local recurrence was noted.

Discussion

The current study shows that cutaneous melanoma of head and neck is not characterized as a disease of local recurrences but manifests itself in the form of high frequency regional and distant metastases, which fits into the nature of tumor biology. Local recurrences can be affected not only by surgical resection margin and pathomorphological prognostic factors such as tumor thickness according to Breslow, level of invasion according to Clark, ulceration, as well as the tumor biology, which makes the further studies within the prospective multicenter research incredibly relevant.

The present study demonstrates that cutaneous melanoma of head and neck is not a disease of local recurrences, but it manifests itself in the form of a high frequency

of regional and distant metastases, which fits into specificity of tumor biology. The local recurrence can be affected not only by surgical resection margin and pathomorphological prognostic factors such as tumor thickness according to Breslow, level of invasion according to Clark and the presence of ulceration, as well as the biology of the tumor itself, which makes the question of further study, within the framework of a prospective multicenter study, incredibly relevant.

Conclusions

We consider that clear surgical margins for any thickness of cutaneous melanoma of head and neck should be as follows: <2 mm – 0.46 mm ($p = 0.13$), 2.01–4.00 mm – 0.58 mm ($p = 0.002$), >4 mm – 0.72 mm ($p = 0.016$).

In our work, the influence of the main prognostic factors, such as tumor thickness according to Breslow, level of invasion according to Clark and ulceration on the frequency of head and neck cutaneous melanoma local recurrences had no impact.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Аллахвердян Г.С., Чекалова М.А., Кокосадзе Н.В. Дооперационная оценка местного распространения первичной меланомы кожи ультразвуковым методом. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007;(4):238–9. [Allakhverdyan G.S., Chekalova M.A., Kokosadze N.V. Preoperative assessment of the local spread of primary cutaneous melanoma using ultrasound. Ultrasound and functional diagnostics 2007;(4):238–9. (In Russ.)].
2. Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M. et al. A multi factorial analysis of melanoma. II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. Surgery 1979;86(2):343–51.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: Клиническое руководство. М.: Практическая медицина, 2013. С. 60–69. [Paches A.I. Head and neck tumors: Clinical guideline. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. P. 60–69. (In Russ.)].
4. Friedman R.J., Rigel S., Kopf A.W. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J Clin 1985;35(3):130–51. DOI: 10.3322/canjclin.35.3.130.
5. Friedman R.J., Rigel D.S., Silverman M.K. et al. Malignant melanoma in the 1990's: The continued importance of early detection and the role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J Clin 1991;41(4):201–26. DOI: 10.3322/canjclin.41.4.201.
6. Rigel D.S., Kopf A.W., Friedman R.J. The rate of malignant melanoma in the United States: are we making an impact? J Am Acad Dermatol 1987;17(6):1050–3. DOI: 10.1016/s0190-9622(87)80487-5.
7. Малишевская Н.П., Соколова А.В., Демидов Л.В. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи. Медицинский совет 2018;(10):161–5. [Malishevskaya N.P., Sokolova A.B., Demidov L.V. The incidence of skin melanoma in the russian federation and federal districts. Meditsinskyi soviet = Medical Council 2018;(10):161–5. (In Russ.)].
8. Balch C.M., Hjugton A.N., Peters L.I. Cutaneous melanoma. In: Principles and practice of oncology. Ed. by V.I. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. 4th edn. Philadelphia: Lippencott Co., 1993. P. 1612–1661.
9. Elder D.E., Guerry D.V., Heiberger R.M. et al. Optimal resection margin for cutaneous malignant melanoma. Plast Reconstr Surg 1983;71(1):66–72. DOI: 10.1097/00006534-198301000-00015.
10. Bodurtha A.J. Spontaneous regression of malignant melanoma. In: Human malignant melanoma. Ed. by W.H. Clark, L.J. Goldmarm, M.J. Mastrangelo. New York; San Francisco; London: Game & Stratton, 1979. P. 227–241.
11. Spellman J.E. Jr, Driscoll D., Velez A., Karakousis C. Thick cutaneous melanoma of the trunk and extremities: an institutional review. Surg Oncol 1994;3(6):335–43. DOI: 10.1016/0960-7404(94)90072-8.
12. Taylor B.A., Hughes L.E. A policy of selective excision for primary cutaneous malignant melanoma. Eur J Surg Oncol 1985;11(1):7–13.
13. Urist M.M., Balch C.M., Soong S.J. et al. Head and neck melanoma in 534 clinical stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. Ann Surg 1984;200(6):769–75. DOI: 10.1097/00006534-198412000-00017.
14. Urist M.M., Maddox W.A., Kennedy J., Balch C.M. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. Cancer 1983;51(11):2152–6.
15. Анисимов В.В. Содержание понятия «местный рецидив» после хирургического лечения злокачественной меланомы кожи. Вопросы онкологии 1985;31(1):32–7. [Anisimov V.V. Content of the concept of “local recurrence” after surgical treatment of cutaneous malignant melanoma. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1985;31(1):32–7. (In Russ.)].
16. Трапезников Н.Н., Рабен А.С., Яворский В.В., Титинер Г.Б. Пигментные невусы и новообразования кожи. М.: Медицина, 1976. С. 177. [Trapeznikov N.N., Raben A.S., Yavorski V.V., Titiner G.B. Pigmented nevi and skin neoplasms. Moscow: Meditsina, 1976. P. 177. (In Russ.)].
17. Beardmore G.L., Davis N.C. Multiple primary cutaneous melanomas. Arch Dermatol 1975;11:603–9.
18. Cascinelli N., Bajetta E., Vaglini M. et al. Present status and future perspectives of adjuvant treatment of cutaneous malignant melanoma. Pigment Cell Res 1983;6:187–98.
19. Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins. W.H.O. Collaborating Centres for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma. Eur J Cancer 1980;16(8):1079–85.
20. Day C.L., Harrist T.J., Gorstein F. et al. Prognostic significance of “microscopic

- satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg* 1981;194(1):108–12. DOI: 10.1097/0000658-198107000-00019.
21. Levine A. On the histological diagnosis and prognosis of malignant melanoma. *J Clin Pathol* 1980;33(2):101–24. DOI: 10.1136/jcp.33.2.101.
 22. Banzet P., Thomas A., Vuillemin E. Wide versus narrow surgical excision in thin (<2 mm) stage I primary cutaneous melanoma: long term results of a French multicentric prospective randomized trial on 319 patients. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1993;12:387.
 23. Khayat D., Rixe O., Martin G. et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003; 97(8):1941–6. DOI: 10.1002/cncr.11272.
 24. Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R. et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. *Cancer* 2000;89(7):1495–501.
 25. Ringborg U., Andersson R., Eldh J. et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996;77(9):1809–14.
 26. Cascinelli N., Belli F., Santinami M. et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 2000;7(6):469–74. DOI: 10.1007/s10434-000-0469-z.
 27. Veronesi U., Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126(4):438–41. DOI: 10.1001/archsurg.1991.01410280036004.
 28. Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P. et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218(3):262–7. DOI: 10.1097/0000658-199309000-00005.
 30. Balch C.M., Soong S.J., Smith T. et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001;8(2):101–8. DOI: 10.1007/s10434-001-0101-x.
 31. Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M. et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996;3(5):446–52. DOI: 10.1007/BF02305762.
 32. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350(8):757–66. DOI: 10.1056/NEJMoa030681.
 33. Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. In: *World Congress on Melanoma*. Vancouver, 2005.
 34. Wheatley K., Wilson J.S., Gaunt P., Marsden J.R. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev* 2016;42:73–81. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.10.013.
 35. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902–8.
 36. Balch C.M., Houghton A.N., Sober A.J. et al. Thompson complex closures of melanoma excisions. In: *Cutaneous melanoma*. 5th edn. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2009. P. 275–319.
 37. Барчук Л.С. Хирургическое лечение меланом. Практическая онкология 2001;(34):30–6. [Barchuk L.S. Surgical treatment of melanoma. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2001;(34):30–6. (In Russ.)].
 38. Bagley F.H., Cady B., Lee A. et al. Changes in clinical preservation and management of malignant melanoma. *Cancer* 1981;47:2126–34.
 39. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472–92. DOI: 10.3322/caac.21409.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: developing the research design, surgical treatment, scientific editing, scientific advice, article writing;
 M.B. Pak: article writing, reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data, surgical treatment, assistance;
 L.V. Demidov: developing the research design, scientific editing, scientific advice;
 K.A. Baryshnikov: surgical treatment, assistance, patient supervision.

Вклад авторов

A.M. Мудунов: разработка дизайна исследования, проведение операций, научное редактирование, научное консультирование, написание текста статьи;
 M.B. Пак: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, проведение операций, ассистирование;
 Л.В. Демидов: разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование;
 К.А. Барышников: проведение операций, ассистирование, курирование пациентов.

ORCID of authors / ORCID авторов

A.M. Mudunov / A.M. Мудунов: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
 M.B. Pak / M.B. Пак: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
 L.V. Demidov / Л.В. Демидов: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>
 K.A. Baryshnikov / К.А. Барышников: <https://orcid.org/0000-0002-9532-4264>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Financing. The work was performed without external funding.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила: 22.07.2020. **Принята к публикации:** 15.09.2020.

Article submitted: 22.07.2020. **Accepted for publication:** 15.09.2020.

Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями слюнных желез в зависимости от молекулярного профиля опухоли

С.И. Кутукова^{1,2}, Е.Н. Имянитов³, Г.А. Раскин⁴, Ю.В. Ивасьева^{1,2}, Н.П. Беляк⁵, А.И. Яременко¹,
А.Я. Разумова¹, П.М. Байкалова¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова»;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7–9

Контакты: Светлана Игоревна Кутукова dr.s.kutukova@gmail.com

Введение. Применение стандартных схем лекарственной или лучевой терапии при раке слюнных желез считается наименее успешным на сегодняшний день. В связи с этим для повышения эффективности лечения и выживаемости пациентов с данной патологией крайне необходимо выявление новых прогностических факторов (морфологических особенностей) и потенциальных мишеней для терапии.

Цель исследования — изучение распространенности экспрессии HER2/neu, PD-L1, мРНК гена RET при злокачественных новообразованиях слюнных желез и оценка их влияния на общую и безрецидивную выживаемость.

Материалы и методы. В Городском клиническом онкологическом диспансере (г. Санкт-Петербург) с 2012 по 2014 г. были обследованы 59 пациентов с подтвержденным диагнозом рака слюнных желез (II–IVa стадии). Все материалы были подвергнуты иммуногистохимическому исследованию для определения экспрессии HER2, PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках, вычисления индекса CPS, а также выявления частоты экспрессии мРНК гена RET методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Медиана общей выживаемости пациентов с умеренной и высокой экспрессией HER2 составила 41,00 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,50–72,00 мес), что более чем в 4 раза больше, чем у пациентов с низкой экспрессией или ее отсутствием ($p = 0,00715$). Выявлены статистически значимые различия медианы выживаемости без прогрессирования между пациентами с умеренной и высокой экспрессией и пациентами с отрицательной или незначительной экспрессией HER2. Медиана общей выживаемости пациентов с CPS >1 составила 72,00 мес (95 % ДИ 19,5–72,00 мес) и статистически значимо отличалась от таковой в группе пациентов с CPS <1, где она не была достигнута ($p = 0,0124$). Экспрессия мРНК гена RET была выявлена в 13 (27,08 %) из 48 случаев. Уровень экспрессии колебался от 0 до 0,205. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с экспрессией мРНК гена RET составила 168,00 мес (95 % ДИ 16,00–168,00 мес) и характеризовалась тенденцией к повышению в группе пациентов, у которых эта экспрессия отсутствовала.

Заключение. Знание рецепторного статуса злокачественных опухолей слюнных желез может стать одним из критериев оценки прогноза заболевания, а также предиктором эффективности применения таргетных препаратов (после проведения проспективных рандомизированных исследований).

Ключевые слова: HER-2, PD-L1, индекс CPS, экспрессия мРНК гена RET, рак слюнных желез

Для цитирования: Кутукова С.И., Имянитов Е.Н., Раскин Г.А. и др. Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями слюнных желез в зависимости от молекулярного профиля опухоли. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):65–71.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-65-71



Survival of patients with salivary gland malignancies depending on the molecular profile of the tumor

S.I. Kutukova^{1,2}, E.N. Imyaninov³, G.A. Raskin⁴, Yu.V. Ivaskova^{1,2}, N.P. Belyak⁵, A.I. Yaremenko¹, A.Ya. Razumova¹, P.M. Baykalova¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., Saint Petersburg 198255, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St.,
Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴D.A. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁵St. Petersburg University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Introduction. Standard methods of drug or radiation therapy administration for salivary gland cancer is the least successful for now. Therefore, the identification of new markers with morphological features is extremely necessary to improve the effectiveness of treatment and increase the survival rates of patients with this pathology.

The study objective is to assess the prevalence of expression of HER2/neu, PD-L1, and RET mRNA in salivary gland malignancies and assess their impact on overall and disease-free survival.

Materials and methods. Fifty-nine patients with a confirmed diagnosis of salivary gland cancer (stages II–IVA) were examined in the period from 2012 to 2014 at Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary. All materials were subjected to immunohistochemical research to determine the expression of HER2, PD-L1 in tumor and immune cells, the CPS index was calculated, and the frequency of the mRNA gene RET expression using a real-time polymerase chain reaction was detected.

Results. The overall survival of patients with mild and high HER2 expression was 41 months (95 % confidence interval (CI) 4.50–72.00), which is more than 4 time less than in patients with low or no expression ($p = 0.00715$). Significant differences were also received in the progression-free survival in the group of patients with negative or insignificant expression of HER2 receptors. The overall survival of patients with CPS >1 was 72 months (95 % CI 19.5–72.00) and significantly differed from the group of patients with CPS <1, where it was not yet achieved ($p = 0.0124$). mRNA expression of the RET gene was detected in 13 out of 48 cases, which was 27.08 %. The expression level ranged from 0 to 0.205. The progression-free survival in the group of patients with mRNA expression was 168 months (95 % CI 16.00–168.00) and tended to increase in the group of patients who did not have this expression.

Conclusion. When analyzing the obtained data, it was proved that knowledge of the salivary glands malignant tumors receptor status become one of the factors in determining the prognosis of the disease, as well as a predictive factor of targeted drugs effectiveness (after conducting prospective randomized studies).

Key words: HER2, PD-L1, CPS index, RET mRNA expression, salivary gland

For citation: Kutukova S.I., Imyanitov E.N., Raskin G.A. et al. Survival of patients with salivary gland malignancies depending on the molecular profile of the tumor. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):65–71. (In Russ.).

Введение

Эпителиальные злокачественные опухоли слюнных желез считаются достаточно редкой патологией и составляют 0,3 % опухолей всех локализаций, а также около 4 % злокачественных новообразований органов головы и шеи [1].

Согласно всем существующим рекомендациям, ведущим методом радикального лечения рака слюнных желез, особенно на ранних стадиях, является хирургическое вмешательство [2, 3]. Местно-распространенные, рецидивирующие или метастатические формы крайне плохо поддаются стандартной химио- или лучевой терапии. По мнению многих авторов, рак слюнных желез нечувствителен или полностью резистентен к лучевой терапии [4–6]. Медикаментозная терапия, главным образом химиотерапия, также часто не приносит ожидаемого результата и сопровождается побочными эффектами [7]. Примерно 60 % пациентов умирают в течение 3 лет после постановки диагноза, как правило, от отдаленных метастазов.

Наличие неблагоприятных морфологических факторов (например, высокой степени злокачественности) снижает 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) с 95 до 35 %, а кроме того, повышает риск как регионарно-го, так и отдаленного метастазирования [5, 6, 8].

На сегодняшний день изучение экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death receptor ligand 1, PD-L1) и ре-

цептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) в опухолях слюнных желез представляет клинический интерес, который усиливается в связи с появлением возможности лечения ингибиторами контрольных точек и таргетной терапии HER-2, особенно в случаях агрессивных карцином протоков слюнных желез [9]. Таким образом, поиск новых морфологических и молекулярно-генетических особенностей рака слюнных желез с целью выявления мишеней для таргетного противоопухолевого воздействия становится актуальной задачей онкологии.

Цель исследования — изучение распространенности экспрессии HER2/neu, PD-L1, мРНК гена *RET* при злокачественных новообразованиях слюнных желез и оценка их влияния на общую и безрецидивную выживаемость.

Материалы и методы

Мы наблюдали 59 пациентов с верифицированным диагнозом рака слюнной железы (II–IVA стадий), находившихся на лечении в Городском клиническом онкологическом диспансере в период с 2012 по 2014 г. (общая длительность наблюдения составила 234 мес). Среди пациентов было 35 (59,32 %) женщин и 24 (40,68 %) мужчины в возрасте от 24 до 84 лет, средний возраст составил 57,5 года (95 % доверительный интервал (ДИ) 53,00–63,34 года).

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, описанными в Руководстве по надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Письменное информированное согласие участников было получено до выполнения любых связанных с исследованием манипуляций.

У большинства (66,10 %) больных опухолевый процесс локализовался в околоушной слюнной железе ($p < 0,00001$). В поднижнечелюстной слюнной железе первичный опухолевый очаг выявлен в 10,17 % случаев, в области малых слюнных желез полости рта — в 23,72 %. Верификацию степени злокачественности и типа опухоли проводили путем иммуногистохимического исследования. В результате опухоли слюнных желез были разделены на группы низкой и высокой злокачественности [10, 11] (см. таблицу).

Морфологическая характеристика злокачественных новообразований слюнных желез (n = 59)

Morphological characteristics of malignant neoplasms of the salivary glands (n = 59)

Тип опухоли Tumor type	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)
«Низкая степень» злокачественности: “Low grade” malignancy:	11 (21,15 %)
аденокарцинома adenocarcinoma	5 (8,47 %)
миоэпителиальная карцинома myoepithelial carcinoma	3 (5,77 %)
базальноклеточная аденокарцинома basal cell adenocarcinoma	2 (3,85 %)
ацинозноклеточная аденокарцинома acinic cell adenocarcinoma	1 (1,92 %)
«Высокая степень» злокачественности: “High grade” malignancy:	41 (78,85 %)
протоковая аденокарцинома ductal adenocarcinoma	20 (38,46 %)
аденокистозный рак adenocystic cancer	6 (11,54 %)
мукоэпидермоидный рак mucoepidermoid cancer	1 (1,92 %)
плоскоклеточный рак squamous cell cancer	7 (13,46 %)
рак в плеоморфной аденоме cancer in pleomorphic adenoma	6 (11,54 %)
саркоматоидный рак sarcomatoid cancer	1 (1,92 %)

Результаты морфологического исследования показали, что доля высокодифференцированных опухолей значительно превышала долю низкодифференцированных опухолей — в 3,82 раза ($p < 0,00001$). Кроме того, все образцы опухолевой ткани были подвергнуты иммуногистохимическому исследованию для выявления экспрессии HER2, PD-L1 в опухолевых клетках и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, а также был рассчитан индекс CPS по стандартной методике. Для того чтобы обнаружить экспрессию мРНК гена *RET* была использована полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

Иммуногистохимическое исследование. Исследование экспрессии **HER2/neu** проведено с помощью системы визуализации UltraView на базе Ventana Benchmark Ultra. Оценку и интерпретацию результатов исследования осуществляли с помощью световой микроскопии (Olympus CX41, камера DP72) со стократным увеличением, при необходимости использовали увеличение в 200 и 400 раз. Оценка экспрессии HER2 проводилась в соответствии с критериями DAKO HercepTest.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии **PD-L1** выполнено с помощью клона BCDdx1020 (Biocad, Россия) в разведении 1:4000 на парафиновых срезах толщиной 2–4 мкм с 30-минутной экспозицией с использованием системы визуализации REVEAL Spring, демаскирование в буфере с pH 8,0. До этого клон BCDdx1020 был апробирован в ходе сравнительного анализа с антителами к PD-L1 клонов 22C3 (DAKO), SP263 (Ventana), SP142 (Ventana), SP142 (Spring). На клиническом материале отдельно оценивали экспрессию опухолевых клеток и иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, с помощью системы TC/IC (TC 1 — 1–5 % положительных опухолевых клеток, TC 2 — 5–50 % клеток, TC 3 — более 50 %, IC 1 — 1–5 % положительных иммунных клеток, IC 2 — 5–10 %, IC 3 >10 %).

Индекс **CPS** оценивали стандартно как количество окрашенных клеток PD-L1 (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100; пороговое значение 1.

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Источником мРНК служили архивные патоморфологические образцы ткани опухоли. Архивные срезы депарафинизировали, регидратировали и лизировали в течение 16 ч при температуре 60 °С. Экстракцию проводили реагентом тризол и хлороформом. Затем мРНК осаждали изопропанолом в присутствии гликогена, промывали 70 % этанолом и растворяли в воде. Полученный раствор с РНК использовали для синтеза комплементарной ДНК в реакции обратной транскрипции. Отношение рассчитывается по формуле $2^{-\Delta\text{ПЦ}}$, где ПЦ — пороговый цикл.

Статистический анализ. ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) были оценены по методу Каплана–Майера. Сравнение групп пациентов по показателям выживаемости проведено с использованием log-rank теста, критерия Бреслоу–Вилкоксона или анализа Кокса в зависимости от статистической модели. Для характеристики групп пациентов применяли методы описательной статистики: для сравнения групп по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими переменными, был использован тест χ^2 ; для небольших выборок (5 и менее пациентов) использовался точный критерий Фишера. Сравнение групп пациентов по факторам, представленным числовыми переменными, осуществлялось с помощью следующих критериев: для нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, для распределения, отличного от нормального, при сравнении независимых переменных – критерий Манна–Уитни, при сравнении зависимых переменных – критерий Вилкоксона. При анализе использован 95 % ДИ, двусторонний p .

Статистический анализ выполнен с использованием пакетов прикладных программ Statistica, v. 12.0; MedCalc, v. 19.1.3.

Результаты

Экспрессия **HER2** была оценена у 48 из 59 пациентов. Уровень экспрессии оценивали стандартными методами в 5 полях зрения. В большинстве случаев – у 40 (83,34 %) пациентов результат был отрицательным ($p < 0,00001$). В 4 (8,33 %) случаях был получен сомнительный результат, расцененный как 2+ (умеренная экспрессия). Гиперэкспрессия (3+) была обнаружена только в 4 (8,33 %) случаях. Следует отметить, что гиперэкспрессия HER2 и умеренная экспрессия (2+) были выявлены только при протоковой аденокарциноме слюнных желез.

Анализ выживаемости пациентов в зависимости от уровня экспрессии HER2 показал, что этот фактор статистически значимо влияет как на ОВ, так и на ВБП.

Медиана ОВ больных без экспрессии HER2 в опухоли еще не достигнута, средняя ОВ составляет $170,25 \pm 24,49$ мес (95 % ДИ 125,25–218,26), в то время как медиана ОВ больных с умеренной экспрессией и гиперэкспрессией составляет 41,00 мес (95 % ДИ 4,50–72,00 мес), что приблизительно в 4 раза меньше (отношение шансов (ОШ) 0,07; 95 % ДИ 0,01–0,38, $p = 0,00715$) (рис. 1).

Статистически значимые различия были получены также при анализе ВБП в группе пациентов с отрицательной или незначительной экспрессией HER2, где медиана ВБП составила 168,00 мес (95 % ДИ 75,00–168,00 мес), что значительно превышало этот показатель в группе больных с гиперэкспрессией или умеренной экспрессией – 19,00 мес (95 % ДИ 1,00–31,00 мес, ОШ 0,23; 95 % ДИ 0,04–1,22, $p = 0,01641$).

Молекулярный профиль рака слюнных желез, особенно протоковых и аденоидно-кистозных карцином, имеет некоторые сходства с раком слезной железы и раком молочной железы. Кроме того, известно, что гистологически идентичные опухоли имеют генетическое сходство при любых локализациях, и некоторые виды карцином слюнных желез сходны с аденокарциномой молочной железы не только структурно – они характеризуются одинаковой агрессивностью [13, 14].

Экспрессия **PD-L1** была оценена в 49 из 59 случаев. Уровень экспрессии оценивали стандартными методами в опухолевых и иммунных клетках в 5 полях зрения. Уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках слюнных желез варьировал от 0 до 90 % и выявлен в 11 (22,45 %) случаях. Уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках варьировал от 0 до 50 % и определялся статистически значимо чаще – в 26 (53,06 %) опухолевых образцах ($p = 0,0006$).

Рассчитанный показатель CPS колебался от 0 до 100, медиана CPS составила 5 (95 % ДИ 0,03–10,00).

Нами был проведен поданализ выживаемости пациентов в зависимости от CPS. В группе больных с CPS > 1 медиана ОВ составила 72,00 мес (95 % ДИ 19,50–72,00 мес) и статистически значимо отличалась от таковой в группе больных с CPS < 1 , где она еще не была достигнута (ОШ 0,26; 95 % ДИ 0,09–0,75; $p = 0,0124$) (рис. 2).

Медиана ВБП статистически значимо не отличалась в обеих группах и составила 31,00 мес (95 % ДИ 12,00–31,00 мес) в группе больных с CPS > 1 и 168,00 мес (95 % ДИ 72,00–168,00 мес) в группе больных с CPS < 1 ($p = 0,1306$).

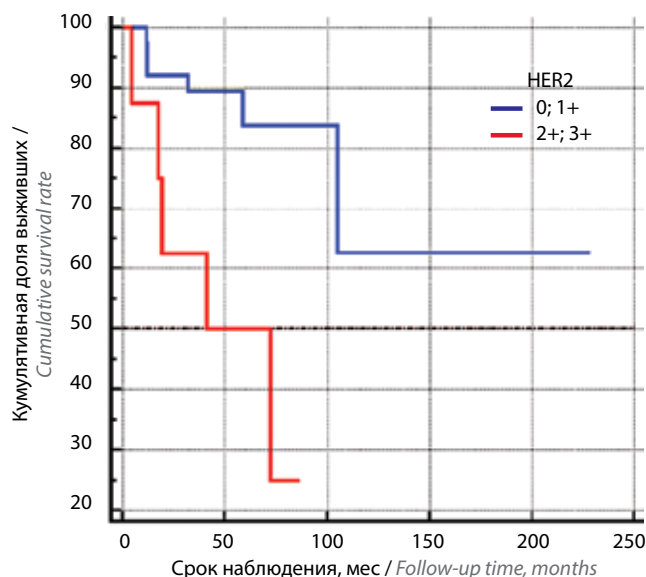


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в зависимости от экспрессии HER2

Fig. 1. Overall patient survival depending on HER2 expression

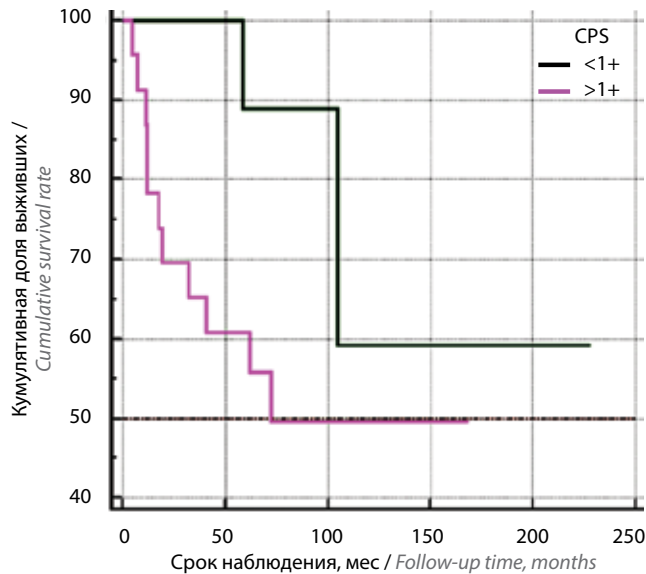


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от CPS
Fig. 2. Overall patient survival depending on CPS

Выделение мРНК *RET* (киназного домена) было успешным в 48 случаях с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Положительная экспрессия мРНК *RET* была обнаружена в 13 (27,08 %) случаях, что составило 1/3 всех исследованных образцов. Уровень экспрессии колебался от 0 до 0,205.

Медиана ОБ пациентов с экспрессией мРНК *RET* до сих пор не достигнута, в отличие от пациентов без экспрессии мРНК *RET*, у которых она составила 105,00 мес (95 % ДИ 72,00–105,00 мес), несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,4828$).

Медиана ВБП в группе пациентов с экспрессией мРНК *RET* составила 168,00 мес (95 % ДИ 16,00–168,00) и имела тенденцию к превышению медианы ВБП в группе пациентов без экспрессии мРНК *RET*, где она составила всего 72,00 мес (24,00–72,00 мес) ($p = 0,1003$) (рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время наблюдается дефицит данных о молекулярном профиле рака слюнных желез [12], а сообщения о частоте выявления экспрессии *RET* в опухолях слюнных желез вообще единичны. При поиске по базе данных PubMed найдены только публикации итальянских исследователей, которые обнаружили ее лишь у 1 из 37 обследованных пациентов, что составляет менее 3 % [15, 16]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о значительно более высокой (27,08 %) частоте экспрессии мРНК гена *RET* у больных раком слюнных желез.

В нашем исследовании выявлено отрицательное влияние повышенной экспрессии HER2/neu на ВБП

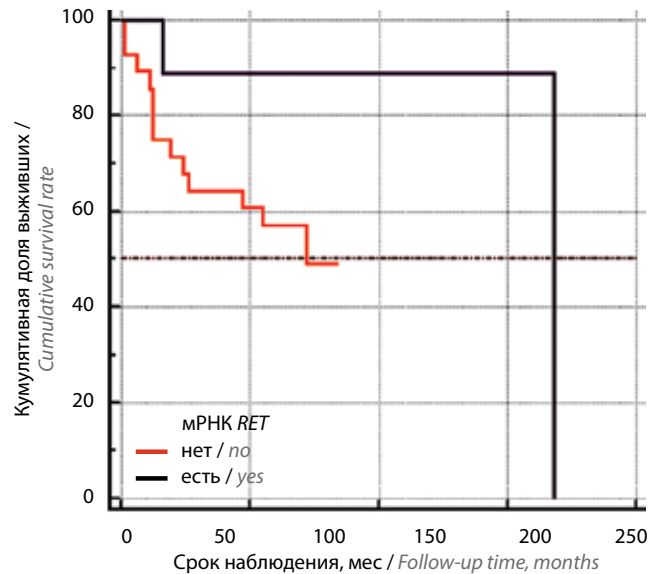


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии мРНК гена *RET*

Fig. 3. Progression-free survival depending on mRNA gene *RET* expression

в группе пациентов с протоковой аденокарциномой слюнных желез на фоне стандартного лечения, сочетающего хирургическое вмешательство и последующую лучевую терапию (при наличии показаний). Результаты нашего исследования полностью соответствуют данным зарубежных и российских коллег, занимающихся вопросами молекулярной диагностики злокачественных новообразований слюнных желез, в отношении морфологического типа аденокарцином, экспрессирующих HER2/neu: в большинстве исследований подтверждено, что только в протоковых аденокарциномах возможна гиперэкспрессия HER2/neu, а другие морфологические типы злокачественных новообразований слюнных желез в своей структуре этого рецептора не имеют. Однако только в единичных исследованиях анализируется влияние экспрессии HER2/neu на показатели выживаемости пациентов. Например, коллеги из Нидерландов W. van Boxtel и соавт. в 2019 г. обследовали 10 пациентов с первичной и 30 пациентов с рецидивной протоковой аденокарциномой слюнных желез и с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* в 35 % образцов выявили амплификацию HER2/neu, а при анализе ОБ на фоне терапии антиандрогенными препаратами установлено преимущество в ОБ у пациентов с экспрессией HER2/neu, хотя и статистически незначимое (40,4 мес против 22,4 мес, $p = 0,26$) [17].

Полученные нами данные об отрицательном влиянии на показатели выживаемости даже минимально повышенного индекса CPS, отражающего уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках, соотносятся с данными единичных подобных публикаций. Например, Т. Mukaigawa и соавт. в 2016 г. также рассматривали экспрессию PD-L1 >1 % как фактор,

статистически значимо снижающий ВБП ($p = 0,008$) [18]. В большинстве работ, посвященных изучению молекулярного профиля злокачественных опухолей слюнных желез, либо просто констатирован факт экспрессии PD-L1/2, либо исследована роль других рецепторов, например не PD-L1 в аденокарциномах слюнных желез, а PD-L2 [19, 20].

Заключение

Основываясь на наших результатах, можно предположить, что наличие экспрессии HER2 и мРНК гена *RET* может быть использовано не только в качестве фактора, указывающего на активацию специфических киназных путей и, как следствие, агрессивность опу-

холи, но и как возможный предиктор эффективности применения в данной когорте больных определенных групп таргетных препаратов.

Положительный уровень экспрессии PD-L1 ($>1\%$) в опухолевых клетках был значимым неблагоприятным фактором, связанным с более низкой общей и безрецидивной выживаемостью. Кроме того, наши результаты, свидетельствующие о влиянии на уровень выживаемости экспрессии PD-L1, дают надежду на возможное эффективное применение ингибиторов контрольных точек у этой категории пациентов. Однако подтверждение этого факта, безусловно, требует дальнейших проспективных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Dijk B.A., Gatta G., Capocaccia R. et al. Rare cancers of the head and neck area in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(6):783–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.08.021.
2. Barnes L., Evenson J.W., Reichart P. et al. Salivary glands. In: World Health Organization classification of tumours: pathology & genetics of head and neck tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005. Pp. 209–281.
3. Storey M.R., Garden A.S., Morrison W.H. et al. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the submandibular gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(4):952–8. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01724-2.
4. Holmes T., Das R., Low D. et al. IMRT Documentation Working Group. American Society of Radiation Oncology recommendation for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1311–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.037.
5. Lee N.Y., O'Meara W., Chan K. et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):459–68. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.013.
6. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Salivary gland tumors. Head and Neck Cancer. 2019. Version 1. P. 1.
7. Laurie S.A., Ho A.L., Fury M.G. et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011;12:8152–4. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70245-X.
8. Eneroth C.M. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer* 1971;27:1415–8. DOI: 10.1002/1097-0142(197106)27:6<1415::aid-cnrcr2820270622>3.0.co;2-x.
9. Alotaibi A.M., Alqarni M.A., Alnobi A. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu) in salivary gland carcinomas: a review of literature. *J Clin Diagn Res* 2015;9(2):ZE04–8. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11289.5572.
10. Bradley P.J. Classification of salivary gland neoplasm. *Adv Otorhinolaryngol* 2016;78:1–8. DOI: 10.1159/000442119.
11. Seethala R.R. An update on grading of salivary gland carcinoma. *Head Neck Pathol* 2009;3(1):69–77. DOI: 10.1007/s12105-009-0102-9.
12. Szewczyk M., Marszałek A., Sygut J. et al. Prognostic markers in salivary gland cancer and their impact on survival. *Head Neck* 2019;41(9):3338–47. DOI: 10.1002/hed.25857.
13. 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):599–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d9efcc.
14. Krings G., Joseph N.M., Bean G.R. et al. Genomic profiling of breast secretory secretory carcinomas. *Mod Pathol* 2017;30(8):1086–99. DOI: 10.1038/modpathol.2017.32.
15. Bunone G., Uggeri M., Mondellini P. et al. RET receptor expression in thyroid follicular epithelial cell-derived tumors. *Cancer Res* 2000;60(11):2845–9.
16. Locati L.D., Perrone F., Cortelazzi B. et al. A phase II study of sorafenib in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: translational analyses and clinical impact. *Eur J Cancer* 2016;69:158–65. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.022.
17. Van Boxtel W., Verhaegh G.W., van Engen-van Grunsven I.A. et al. Prediction of clinical benefit from androgen deprivation therapy in salivary duct carcinoma patients. *Int J Cancer* 2020;146(11):3196–206. DOI: 10.1002/ijc.32795.
18. Mukaigawa T., Hayashi R., Hashimoto K. et al. Programmed death ligand-1 expression is associated disease free survival in salivary gland carcinomas. *J Surg Oncol* 2016;114(1):36–43. DOI: 10.1002/jso.24266.
19. Masconi C., Arantes D.A.C., Goncalves A.S. et al. Immunohistochemical investigations on the expression of programmed cell death ligand 1, human leukocyte antigens G and E, and granzyme B in intraoral mucoepidermoid carcinoma. *Arch Oral Biol* 2017;83:55–62. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.07.004.
20. Sridharan V., Gjini E., Liao X. et al. Immune profiling of adenoid cystic carcinoma: PD-L2 expression and associations with tumor-infiltrating lymphocytes. *Cancer Immunol Res* 2016;4(8):679–87. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0031.

Вклад авторов

С.И. Кутукова: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Е.Н. Имянитов, Г.А. Раскин: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, написание текста статьи;
Ю.В. Иваськова, Н.П. Беляк: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
А.И. Яременко: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
А.Я. Разумова, П.М. Байкалова: сбор данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.I. Kutukova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
E.N. Imyanitov, G.A. Raskin: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
Yu.V. Ivaskova, N.P. Belyak: developing the research design, article writing;
A.I. Yaremenko: analysis of the obtained data, article writing;
A.Ya. Razumova, P.M. Baykalova: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Кутукова / S.I. Kutukova: <http://orcid.org/0000-0003-2221-4088>
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
Г.А. Раскин / G.A. Raskin: <http://orcid.org/0000-0002-7522-6552>
А.И. Яременко / A.I. Yaremenko: <http://orcid.org/0000-0002-7700-7724>
Н.П. Беляк / N.P. Belyak: <http://orcid.org/0000-0003-0402-6067>
Ю.В. Иваськова / Yu.V. Ivaskova: <http://orcid.org/0000-0003-0814-7640>
А.Я. Разумова / A.Ya. Razumova: <http://orcid.org/0000-0002-0415-3413>
П.М. Байкалова / P.M. Baykalova: <http://orcid.org/0000-0001-5382-4095>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова.

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 I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

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

Статья поступила: 25.08.2020. **Принята к публикации:** 03.10.2020.

Article submitted: 25.08.2020. **Accepted for publication:** 03.10.2020.

Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орофарингеальной области: обзор литературы

А.О. Ерёмкина¹, И.А. Задеренко^{1,2}, С.Ю. Иванов^{1,3}, С.Б. Алиева², А.Б. Дымников¹,
А.В. Хромушина¹, Б.Г. Пхешхова²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

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

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Александра Олеговна Ерёмкина sas1.91@mail.ru

Оральный мукозит — одно из наиболее частых последствий химиолучевой терапии у пациентов с раком орофарингеальной области. Именно развитие орального мукозита считается основной причиной прерывания противоопухолевой терапии, которое значительно ухудшает результаты лечения онкологического заболевания. Несмотря на то что заболевание хорошо изучено, на сегодняшний день не разработан универсальный общепринятый алгоритм его лечения и профилактики. В данном обзоре представлен анализ научных публикаций, посвященных проблемам этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики, лечения и профилактики орального мукозита.

Ключевые слова: оральный мукозит, орофарингеальная область, противоопухолевая терапия, лучевая нагрузка

Для цитирования: Ерёмкина А.О., Задеренко И.А., Иванов С.Ю. и др. Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орофарингеальной области: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):72–80.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-72-80



Oral mucositis in patients with oncological pathology of the oropharyngeal region: review

A.O. Eremina¹, I.A. Zaderenko^{1,2}, S.Yu. Ivanov^{1,3}, S.B. Alieva², A.B. Dymnikov¹, A.V. Khromushina¹, B.G. Pkhashkhova²

¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

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

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

Oral mucositis is one of the most common effects of chemoradiotherapy in patients with oropharyngeal cancer. The development of oral mucositis is the main cause of interruption of antitumor therapy, which significantly affects the results of treatment of the main disease. Despite the fact that the disease is well studied in the literature, today there is no universal treatment and prevention protocol. The aim of this review is to analyze scientific publications devoted to the problems of etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention of oral mucositis.

Key words: oral mucositis, oropharyngeal region, antitumor therapy, radiation exposure

For citation: Eremina A.O., Zaderenko I.A., Ivanov S.Yu. et al. Oral mucositis in patients with oncological pathology of the oropharyngeal region: review. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(3):72–80. (In Russ.).

Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) полости рта в России в 2018 г. составила 28,5 случая на 100 тыс. человек, при этом смертность в течение 1-го года после постановки диагноза достигает 34,2 % [1]. Максимальной эффективностью характеризуется комбинированное или комплексное лечение ЗНО полости рта и ротоглотки с включением химио-

и лучевой терапии [2, 3]. Лучевая терапия как самостоятельный вид лечения применяется в 17 % всех случаев рака полости рта и в 17,3 % всех случаев ЗНО глотки [1]. Одним из наиболее ранних и распространенных осложнений химиолучевой терапии является оральный мукозит (ОМ), развивающийся более чем у 70 % пациентов и часто требующий прерывания противоопухолевой терапии [4].

Оральный мукозит — это состояние, при котором происходит воспаление слизистой оболочки рта, глотки, пищевода и других отделов желудочно-кишечного тракта как осложнение противоопухолевого лечения. Наиболее высок риск развития ОМ при проведении лучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования (41–56 %) и сочетанной химиолучевой терапии (до 43 %). При стандартной лучевой терапии он составляет 25–34 % [5].

Патогенез

Согласно основной патогенетической теории ОМ, он развивается вследствие нарушения микроциркуляции и имеет неинфекционную природу (вопреки представлениям, бытовавшим до середины 1990-х). Доказано, что диффузия факторов роста из эндотелия сосудов подслизистого слоя к базальной мембране определяет толщину эпителиального слоя. Данный путь регуляции нарушается из-за гибели эндотелиоцитов [6].

Основываясь на этих данных, S. Sonis разработал классификацию ОМ, которая отражает 5 фаз его патогенеза и сейчас является общепринятой [7].

Данная модель патогенеза в настоящий момент является базой для изучения ОМ, но остается во многом гипотетической, все еще требующей дальнейшего уточнения [8].

Классификация

Исследователи уделяют основное внимание острому ОМ. Выделяют 4 степени тяжести острого ОМ, которые имеют дозозависимый характер: от эритемы и незначительной боли до сливного эпителиита с выраженным болевым синдромом, отказом от приема пищи и др. [8–10].

Значительно реже у пациентов наблюдается хроническая форма ОМ, и, соответственно, она оказывается менее изученной. Хроническая форма ОМ требует абсолютно другого подхода к лечению и профилактике, что подтверждается рядом исследований [11, 12].

К отдаленным клиническим проявлениям ОМ относятся повреждения сосудов и мягких тканей, которые могут вызывать вторичную позднюю атрофию с повышенной эпителиальной восприимчивостью к травмирующим и инфекционным агентам [8].

Ранние изменения эпителия при лучевой терапии регрессируют через несколько недель после завершения лечения. Однако они рассматриваются как фактор риска развития поздних осложнений в ротовой полости (остеорадионекроза, хронических язв и др.) [13].

На сегодняшний день ОМ характеризуют 54 показателя, основными из которых являются 23, в том числе функциональное состояние (способность употреблять ту или иную пищу и жидкость), симптомы (дисгевзия, жжение, боль) и/или клинические признаки (гиперемия, язвы, отек, налет) в разнообразных сочетаниях.

Осложнения

Наиболее тяжелое осложнение ОМ — присоединение инфекции и развитие бактериемии, септицемии и фунгемии [14, 15]. Наиболее часто при этом в крови выявляют *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*. Инфекция, вызванная последним, на фоне терапии высокими дозами цитарабина может провоцировать развитие респираторного дистресс-синдрома [16]. Кроме того, при ОМ возможно присоединение грибковой инфекции. Наиболее часто она вызвана *Candida albicans*, но выявляют и другие разновидности *Candida*, такие как *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, а также *Mucor* и *Aspergillus*. Могут также развиваться осложнения со стороны пищеварительной системы, а именно гастроинтестинальные токсические реакции и венозно-окклюзионная болезнь печени [17, 18].

Оценка тяжести

Не существует общепризнанного стандарта диагностики и лечения ОМ, что затрудняет работу с данной группой пациентов и делает невозможным контроль эффективности проведенных манипуляций [19, 20]. Большинство специалистов используют классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Разработаны 3 шкалы оценки токсичности у пациентов старше 18 лет: шкала оценки тяжести ОМ (Oral Mucositis Assessment Scale), индекс оральной токсичности ВОЗ (WHO Oral Toxicity Scale) и критерии общей токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Индекс оральной токсичности ВОЗ определяется с учетом анатомических, симптоматических и функциональных критериев.

При дифференциальной диагностике ОМ исключают герпетический, афтозный, язвенно-некротический и гангренозный стоматит, хроническую травму, вызванную ношением съемного протеза, кандидоз [21].

Факторы риска

Факторами риска развития ОМ являются вредные привычки (употребление алкоголя и курение), несостоятельность ортопедических и ортодонтических конструкций, наличие пломб, несанированное состояние полости рта, женский пол, большая площадь и интенсивность облучения, кратность повторения и накопленная доза, а также применение некоторых химиотерапевтических препаратов [22], например цисплатина и 5-фторурацила, что увеличивает риск возникновения ОМ не только в комбинации с облучением, но и без него [23].

Лечение и профилактика

Исследователи уделяют большое внимание профилактике и лечению ОМ. Более 300 исследований за последние 10 лет было проведено с целью оценки

эффективности средств и методов профилактики и лечения ОМ. Всего несколько из них оцениваются учеными как эффективные, лишь десятки — как перспективные, соответствующие современной теории патогенеза ОМ, но требующие дополнительных клинических исследований [10, 13].

На сегодняшний день вопрос о наиболее эффективном методе профилактики и лечения ОМ остается открытым. Унифицированного алгоритма лечения и профилактики на сегодняшний день также не существует. Тем не менее исследовательская группа по мукозитах Многонациональной ассоциации специалистов по поддерживающей терапии при раке и Международного общества по изучению онкологических заболеваний полости рта (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology, MASCC/ISOO) разработала практическое руководство по лечению вторичного ОМ, впервые опубликованное в 2004 г. [24]. Руководство было обновлено в 2007 г. [25], а затем в 2014 г. [26].

Данное руководство включает рекомендации по профилактике ОМ, основанные на убедительных доказательствах эффективности тех или иных лечебных мероприятий.

1. Рекомендуется проводить 30-минутную криотерапию полости рта для предотвращения ОМ у пациентов, проходящих болюсную 5-фторурациловую химиотерапию (уровень достоверности доказательств (УДД) 2).
2. Рекомендуется использовать жидкость для полоскания рта с бензидамином для предотвращения ОМ у пациентов с раком головы и шеи, получающих умеренную дозу облучения (до 50 Гр) без сопутствующей химиотерапии (УДД 1).
3. В руководстве MASCC/ISOO также перечислены другие мероприятия, которые могут принести пользу, но их эффективность подтверждена менее убедительными доказательствами.
4. Предлагается использовать протоколы по уходу за полостью рта для предотвращения ОМ во всех возрастных группах и при всех методиках лечения рака (УДД 3).
5. Предлагается использовать низкоинтенсивную лазерную терапию (с длиной волны 632,8 нм) для предотвращения ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию без сопутствующей химиотерапии при раке головы и шеи (УДД 3).
6. Трансдермальный фентанил может быть эффективным в лечении боли, вызванной ОМ, у пациентов, проходящих традиционную или высокодозную химиотерапию в сочетании с полным облучением тела или без него (УДД 3).
7. Предполагается, что 0,2 % раствор морфина для полоскания рта может быть эффективен в лечении боли при ОМ у пациентов, проходящих химиотерапию при раке головы и шеи (УДД 3).

8. Предполагается, что жидкость для полоскания рта с содержанием 0,5 % доксемина может быть эффективна в лечении боли, вызванной ОМ (УДД 4).

9. Предполагается, что пероральный прием препаратов цинка может использоваться для предотвращения ОМ у пациентов с раком полости рта, проходящих лучевую терапию или химиолучевую терапию (УДД 3).

В руководстве MASCC/ISOO перечислены и те мероприятия и средства, при исследовании которых получены убедительные доказательства их неэффективности.

1. Не рекомендуется использовать антимикробные пастилки РТА (полимиксин, тобрамицин, амфотерицин) и ВСоГ (бацитрацин, клотримазол, гентамицин) и пасту РТА для предотвращения ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию по поводу рака головы и шеи (УДД 2).
2. Не рекомендуется использовать противомикробную жидкость для полоскания рта с изегананом для предотвращения ОМ у пациентов, проходящих высокодозную химиотерапию с полным облучением тела или без него и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (УДД 2), или у пациентов, проходящих лучевую терапию или сочетанную химиолучевую терапию при раке головы и шеи (УДД 2).
3. Не рекомендуется применять сукральфат для полоскания рта с целью профилактики ОМ у пациентов, проходящих химиотерапию при раке (УДД 1), или у пациентов, проходящих лучевую терапию (УДД 1) или сочетанную химиолучевую терапию (УДД 2) при раке головы и шеи.
4. Не рекомендуется использовать сукральфат для полоскания рта с целью лечения пациентов, которые проходят химиотерапию при раке (УДД 1), или пациентов, проходящих лучевую терапию (УДД 2) при раке головы и шеи.

В руководстве MASCC/ISOO также не рекомендовано применять некоторые средства, неэффективность которых не подтверждена достаточно убедительными доказательствами.

1. Предлагается не использовать хлоргексидин для полоскания рта с целью профилактики ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию при раке головы и шеи (УДД 3).
2. Предлагается не использовать мизопростол для полоскания рта с целью профилактики ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию при раке головы и шеи (УДД 3).

Со времени выхода последней редакции руководства MASCC/ISOO в 2014 г. было опубликовано большое количество работ по проблеме профилактики и лечения ОМ. Данные работы станут основанием

для дальнейшего обновления практического руководства.

Основные методы лечения и профилактики, эффективность которых продолжает изучаться, можно разделить на 7 групп:

- 1) базовый уход за полостью рта;
- 2) факторы роста и цитокины;
- 3) противовоспалительные агенты;
- 4) противомикробные препараты, покрывающие агенты, анестетики и анальгетики;
- 5) лазерная и другая световая терапия;
- 6) криотерапия;
- 7) природные и разные другие агенты [26].

Базовый уход за полостью рта

В данном разделе были рассмотрены:

- хлоргексидин (подтверждена рекомендация не использовать) [16, 27–46];
- физиологический раствор и бикарбонат натрия для полоскания полости рта (рекомендовать или не рекомендовать невозможно, так как данные не поддаются оценке или противоречивы) [28, 47–50];
- профессиональная гигиена полости рта [49, 51–55] и обучение пациентов правильной гигиене полости рта [56–58] (никаких руководящих указаний не разработано).

Противовоспалительные агенты

Систематический обзор [59] подтвердил данную в руководстве [26] рекомендацию по применению бензидамина для полоскания рта с целью профилактики ОМ, вызванного лучевой терапией у пациентов с раком головы и шеи. Предложено также использовать бензидамин у пациентов с раком головы и шеи, проходящих химиолучевую терапию.

Не дано рекомендаций по поводу применения ребамипида [60], цеlexоксифа [61], ирсогладина малеата [62], мизопростола [63–66].

Противомикробные препараты, покрывающие агенты, анестетики и анальгетики

Актуальными остаются рекомендации, данные в руководстве MASCC/ISOO по поводу нежелательности использования антимикробных пастилок РТА (полимиксин, тобрамицин, амфотерицин), ВСоG (бацитрацин, клотримазол, гентамицин), пасты РТА, сукральфата и изеганана для предотвращения ОМ [61].

Проведены также исследования ацикловира, кларитромицина, нистатина, повидон-йода, флуконазола, гиалуроната натрия местного действия, тетракаина, диклонин, MGI-209 (с бензокаином), кокаина, аметокаина, капсаицина, метадона, кетамина, нор-триптилина и габапентина. Какие-либо рекомендации на данный момент отсутствуют [67].

Лазерная и другая световая терапия

Произошло повышение уровня убедительности рекомендаций по использованию низкоинтенсивной лазерной терапии (с длиной волны 632,8 нм) с целью предотвращения ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию без сопутствующей химиотерапии при раке головы и шеи [68, 69].

На основе новых публикаций была дана рекомендация по использованию низкоинтенсивной лазерной терапии с целью предотвращения ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию с сопутствующей химиотерапией при раке головы и шеи [70–73].

Криотерапия

Данные исследований подтверждают обоснованность рекомендаций по применению криотерапии для профилактики ОМ у пациентов, которым болюсно вводится 5-фторурацил. Сформулировать другие рекомендации по применению криотерапии невозможно из-за неубедительности доказательств [61, 74].

Природные и иные агенты

В нескольких новых рандомизированных контролируемых исследованиях установлена неэффективность перорального приема препаратов цинка в профилактике ОМ у пациентов с раком полости рта, проходящих лучевую или химиолучевую терапию [61, 75, 76], но в 1 новом исследовании продемонстрирована его эффективность [77]. Из-за противоречивости данных применение цинка теперь не рекомендовано [78].

Разработаны новые предложения. Во-первых, предполагается, что положительный эффект может оказывать комбинированное (местное и системное) использование меда для профилактики ОМ у больных раком головы и шеи, проходящих лучевую или химиолучевую терапию [79–84]. Во-вторых, не рекомендовано использование жевательной резинки для профилактики ОМ у детей с онкологическими заболеваниями системы кроветворения или солидными ЗНО, проходящих химиотерапию [85].

Исследована эффективность витамина Е, селена, фолиевой кислоты и кальцитриола, но из-за использования их в комбинации с другими средствами невозможно сделать какие-либо точные выводы о каждом агенте в отдельности [86].

Рассмотрены результаты применения других средств, таких как прополис (также в сочетании с бикарбонатом натрия [87] и комплексом трав (алоэ вера, календулой и ромашкой [88])), траумель, куркумин, hangeshashinto (TJ-14) [89], ромашка, пикногенол [90], лист оливы [91], кангфуксин [92], листья чая, гидролизированный белок пшеницы [93], растительное соединение на основе гвоздики [94], лакрица [95], календула [96], тысячелистник [97], пыльца финиковой пальмы [98], смесь на основе лапачо (муравьиное дерево) и гиалуроновой кислоты,

зеленого чая, эрисимо, прополиса, календулы и подорожника (OraSol Plus) [99] и смесь на основе черники, плодов маклейи сердцевидной и корня эхинацеи узколистной [100]. Из-за ограниченности или противоречивости данных никаких рекомендаций по их применению дать невозможно.

В 2 исследованиях продемонстрирован положительный эффект пробиотиков на основе лактобацилл и лактококков, которые применялись внутрь и местно для профилактики ОМ у больных раком головы и шеи [101, 102]. Но из-за ограниченности данных рекомендовать этот метод нельзя.

Изучено также влияние жидкости для полоскания рта с фенилбутиратным гелем [103], фенитоина [104], перорального бета-глюкана [105], супернатанта тромбоцитарного геля [106] и анкаферда [107]. Ни для одного из этих средств невозможно было разработать какие-либо рекомендации.

Заключение

На сегодняшний день проблема лечения ОМ стоит достаточно остро. Во-первых, отсутствует общепринятый протокол лечения и профилактики данного за-

болевания, что является отрицательным социально-экономическим фактором.

Для системного лечения используют различные препараты, но ни один из них не улучшает микроциркуляцию, нарушение которой рассматривается сегодня как основной патогенетический механизм развития ОМ. Поиск активных веществ и разработка препаратов для системной терапии при ОМ сложны, так как микроциркуляция — многозвеньевой механизм. Проведено много исследований эффективности местных противовоспалительных, противомикробных средств, факторов роста и цитокинов, низкоинтенсивной лазерной терапии, криотерапии и препаратов на основе разных природных агентов, а также методов ухода за полостью рта. В доступной нам литературе имеются единичные упоминания об улучшении реологических свойств крови и микроциркуляции тканей в зоне первичного воздействия.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на повышение доказательного уровня существующих методов лечения и профилактики, а также на разработку новых эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

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: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. (In Russ.)].
2. Канаев С.В. Принципы и обоснование химиолучевого лечения злокачественных опухолей. Практическая онкология 2008;9(1):1–8. [Kanaev S.V. Principles and justification of chemoradiotherapy of malignant tumors. Practical oncology 2008;9(1):1–8. (In Russ.)].
3. Langendijk J.A., Leemans C.R., Buter J. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2004;22(22):4604–12. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.074.
4. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol 2003;66(3):253–62. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8.
5. Sonis S.T. Efficacy of palifermin (keratinocyte growth factor-1) in the amelioration of oral mucositis. Core Evid 2010;4:199–205. DOI: 10.2147/ce.s5995.
6. Sonis S., Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. Oncology (Williston Park) 1991;5(12):11–22.
7. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer 2004;4(4):277–84. DOI: 10.1038/nrc1318.
8. Gruber S., Dörr W. Tissue reactions to ionizing radiation — oral mucosa. Mutat Res 2016;770(Pt B):292–8. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.07.007.
9. Dörr W., Schmidt M. Normal tissue radiobiology. In: Comprehensive biomedical physics. Elsevier, 2014. Pp. 75–95.
10. Elting L.S., Keefe D.M., Sonis S.T. et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. Cancer 2008;113(10):2704–13. DOI: 10.1002/cncr.23898.
11. Elad S., Zadik Y. Chronic oral mucositis after radiotherapy to the head and neck: a new insight. Support Care Cancer 2016;24(11):4825–30. DOI: 10.1007/s00520-016-3337-5.
12. Elting L.S., Cooksley C., Chambers et al. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. Cancer 2003;98(7):1531–9. DOI: 10.1002/cncr.11671.
13. Peterson D.E., Doerr W., Hovan A. et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. Support Care Cancer 2010;18(8):1089–98. DOI: 10.1007/s00520-010-0898-6.
14. Al-Dasooqi N., Sonis S.T., Bowen J.M. et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. Support Care Cancer 2013;21(7):2075–83. DOI: 10.1007/s00520-013-1810-y.
15. Elting L.S., Cooksley C.D., Chambers M.S., Garden A.S. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(4):1110–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.053.

16. Ferretti G.A., Ash R.C., Brown A.T. et al. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant* 1988;3(5):483–93.
17. Rapoport A.P., Miller Watelet L.F., Linder T. et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2446–53. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2446.
18. Wingard J.R., Merz W.G., Rinaldi M.G. et al. Increase in *Candida Krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325(18):1274–7. DOI: 10.1056/NEJM199110313251803.
19. Parulekar W., Mackenzie R., Bjarnason G., Jordan R.C. Scoring oral mucositis. *Oral Oncology* 1998;34(1):63–71. DOI: 10.1016/s1368-8375(97)00065-1.
20. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 2004;100(9 Suppl): 1995–2025. DOI: 10.1002/cncr.20162.
21. Maria O.M., Eliopoulos N., Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. *Front Oncol* 2017;7:89. DOI: 10.3389/fonc.2017.00089.
22. Gholizadeh N., Sheykhabaie N., Sadrzadeh-Afshar M.-S. New treatment approaches of oral mucositis: a review of literature. *Adv Hum Biol* 2016;6(2):66.
23. Traktama D.O., Sufiawati I. Oral mucositis severity in patient with head and neck cancer undergoing chemotherapy and/or radiotherapy. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia* 2018;4(1):52.
24. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):2026–46. DOI: 10.1002/cncr.22484.
25. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S. et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109(5):820–31. DOI: 10.1002/cncr.22484.
26. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453–61. DOI: 10.1002/cncr.28592.
27. Cheng K.K.F., Chang A.M., Yuen M.P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1208–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.10.023.
28. Choi S.E., Kim H.S. Sodium bicarbonate solution *versus* chlorhexidine mouthwash in oral care of acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy: a randomized controlled trial. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2012;6(2):60–6. DOI: 10.1016/j.anr.2012.05.004.
29. Diaz-Sanchez R.M., Pachón-Ibáñez J., Marin-Conde F. et al. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20(3):e378–85. DOI: 10.4317/medoral.20338.
30. Dodd M.J., Dibble S.L., Miasowski C. et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(1):39–47. DOI: 10.1067/moe.2000.105713.
31. Epstein J.B., Vickers L., Spinelli J., Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73(6):682–9. DOI: 10.1016/0030-4220(92)90009-f.
32. Ferretti G.A., Raybould T.P., Brown A.T. et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69(3):331–8. DOI: 10.1016/0030-4220(90)90295-4.
33. Foote R.L., Loprinzi C.L., Frank A.R. et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2630–3. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2630.
34. Kin-Fong Cheng K., Ka Tsui Yuen J. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs* 2006;29(5):423–30. DOI: 10.1097/00002820-200609000-00012.
35. Madan Kumar P.D., Sequeira P.S., Shenoy K., Shetty J. The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: a randomized control trial. *J Cancer Res Ther* 2008;4(1):3–8. DOI: 10.4103/0973-1482.39597.
36. Mehdi-pour M., Taghavi Zeno A., Asvadi Kermani I., Hosseini-pour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Daru* 2011;19(1):71–3.
37. Mutters N.T., Neubert T.R., Nieth R., Mutters R. The role of Octenidol®, Glandomed® and chlorhexidine mouthwash in the prevention of mucositis and in the reduction of the oropharyngeal flora: a double-blind randomized controlled trial. *GMS Hyg Infect Control* 2015;10:Doc05. DOI: 10.3205/dgkh000248.
38. Pitten F.A., Kiefer T., Buth C. et al. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect* 2003;53(4): 283–91. DOI: 10.1053/jhin.2002.1391.
39. Raether D., Walker P.O., Bostrum B., Weisdorf D. Effectiveness of oral chlorhexidine for reducing stomatitis in a pediatric bone marrow transplant population. *Pediatr Dent* 1989;11(1):37–42.
40. Roopashri G., Jayanthi K., Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: a drug trail. *Contemp Clin Dent* 2011;2(1):8–12. DOI: 10.4103/0976-237X.79292.
41. Samaranyake L.P., Robertson A.G., MacFarlane T.W. et al. The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. *Clin Radiol* 1988;39(3):291–4. DOI: 10.1016/s0009-9260(88)80538-5.
42. Sorensen J.B., Skovsgaard T., Bork E. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer* 2008;112(7): 1600–6. DOI: 10.1002/cncr.23328.
43. Spijkervet F.K.L., van Saene H.K., Panders A.K. et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67(2):154–61.
44. Milstone A.M., Passaretti C.L., Perl T.M. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):274–81. DOI: 10.1086/524736.
45. Weisdorf D.J., Bostrum B., Raether D. et al. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transplant* 1989;4(1):89–95.
46. McGaw W.T., Belch A. Oral complications of acute leukemia: Prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(3):275–80. DOI: 10.1016/0030-4220(85)90311-1.
47. Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(2):106–11. DOI: 10.1016/s0936-6555(96)80116-6.
48. Hong C.H.L., Gueiros L.A., Fulton J.S. et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3949–67. DOI: 10.1007/s00520-019-04848-4.

49. Saito H., Watanabe Y., Sato K. et al. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2014;22(11):2935–40. DOI: 10.1007/s00520-014-2282-4.
50. Vokurka S., Bystrická E., Koza V. et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT – results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer* 2005;13(7):554–8. DOI: 10.1007/s00520-005-0792-9.
51. Gürkan C.A., Özcan M., Karakuş Ö. et al. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. *Int J Dent Hyg* 2013;11(2):84–90. DOI: 10.1111/j.1601-5037.2012.00550.x.
52. Kashiwazaki H., Matsushita T., Sugita J. et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2012;20(2):367–73. DOI: 10.1007/s00520-011-1116-x.
53. Kubota K., Kobayashi W., Sakaki H. et al. Professional oral health care reduces oral mucositis pain in patients treated by superselective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for oral cancer. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3323–9. DOI: 10.1007/s00520-015-2774-x.
54. Santos P.S., Coracin F.L., Barros J.C. et al. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant* 2011;25(2):325–8. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01283.x.
55. Yokota T., Tachibana H., Konishi T. et al. Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2016;24(7):3029–36. DOI: 10.1007/s00520-016-3122-5.
56. Leppla L., De Geest S., Fierz K. An oral care self-management support protocol (OrCaSS) to reduce oral mucositis in hospitalized patients with acute myeloid leukemia and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled pilot study. *Support Care Cancer* 2016;24(2):773–82. DOI: 10.1007/s00520-015-2843-1.
57. Schmidt H., Boese S., Bauer A. et al. Interdisciplinary care programme to improve self-management for cancer patients undergoing stem cell transplantation: a prospective non-randomised intervention study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26(4). DOI: 10.1111/ecc.12458.
58. Yavuz B., Bal Yılmaz H. Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 2015;32(1):47–56. DOI: 10.1177/1043454214554011.
59. Ariyawardana A., Cheng K.K.F., Kandwal A. et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3985–95. DOI: 10.1007/s00520-019-04888-w.
60. Yasuda T., Chiba H., Satomi T. et al. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res* 2011;2(4):e3. DOI: 10.5037/jomr.2011.2403.
61. Lalla R.V., Choquette L.E., Curley K.F. et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of celecoxib for oral mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2014;50(11):1098–103. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.001.
62. Nomura M., Kamata M., Kojima H. et al. Irsogladine maleate reduces the incidence of fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis. *Ann Oncol* 2013;24(4):1062–6. DOI: 10.1093/annonc/mds584.
63. Dueñas-Gonzalez A., Sobrevilla-Calvo P., Frias-Mendivil M. et al. Misoprostol prophylaxis for high-dose chemotherapy-induced mucositis: a randomized double-blind study. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(5):809–12.
64. Hanson W.R., Marks J.E., Reddy S.P. et al. Protection from radiation-induced oral mucositis by a mouth rinse containing the prostaglandin E1 analog, misoprostol: a placebo controlled double blind clinical trial. *Adv Exp Med Biol* 1997;400(B):811–8.
65. Lalla R.V., Gordon G.B., Schubert M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of misoprostol for oral mucositis secondary to high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 2012;20(8):1797–804. DOI: 10.1007/s00520-011-1277-7.
66. Veness M.J., Foroudi F., Gebiski V. et al. Use of topical misoprostol to reduce radiation-induced mucositis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Australas Radiol* 2006;50(5):468–74. DOI: 10.1111/j.1440-1673.2006.01628.x.
67. Saunders D.P., Epstein J.B., Elad S. et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(11):3191–207. DOI: 10.1007/s00520-013-1871-y.
68. Migliorati C., Hewson I., Lalla R.V. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):333–41. DOI: 10.1007/s00520-012-1605-6.
69. Zadik Y., Arany P.R., Fregnani E.R. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3969–83. DOI: 10.1007/s00520-019-04890-2.
70. Antunes H.S., Herchenhorn D., Small I.A. et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol* 2013;109(2):297–302. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.010.
71. Gautam A.P., Fernandes D.J., Vidyasagar M.S. et al. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy – a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2013;21(5):1421–8. DOI: 10.1007/s00520-012-1684-4.
72. Gouvêa De Lima A., Villar R.C., de Castro G. Jr et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):270–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012.
73. Oton-Leite A.F., Silva G.B., Morais M.O. et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med* 2015;47(4):296–305. DOI: 10.1002/lsm.22349.
74. Peterson D.E., Ohn K., Bowen J. et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer* 2013;21(1):327–32. DOI: 10.1007/s00520-012-1562-0.
75. Gorgu S.Z., Ilknur A., Sercan O. et al. The effect of zinc sulphate in the prevention of radiation induced oral mucositis in patents with head and neck cancer. *Iranian J Radiat Res* 2013;11:111–6.
76. Sangthawan D., Phunggrassami T., Sinkitjarurnchai W. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis and pharyngitis in head and neck cancer patients. *J Med Assoc Thai* 2013;96(1):69–76.
77. Moslemi D., Babaee N., Damavandi M. et al. Oral zinc sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a double blind, randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Res* 2014;12:235–41.
78. Yarom N., Hovan A., Bossi P. et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*

- 2019;27(10):3997–4010.
DOI: 10.1007/s00520-019-04887-x.
79. Biswal B.M., Zakaria A., Ahmad N.M. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer* 2003;11(4):242–8.
DOI: 10.1007/s00520-003-0443-y.
 80. Jayachandran S., Balaji N. Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. *Indian J Palliat Care* 2012;18(3):190–5.
DOI: 10.4103/0973-1075.105689.
 81. Maiti P.K., Ray A., Mitra T.N. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. *J Indian Med Assoc* 2012;110(7):453–6.
 82. Motallebnejad M., Akram S., Moghadamnia A. et al. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2008;9(3):40–7.
 83. Rashad U.M., Al-Gezawy S.M., El-Gezawy E., Azzaz A.N. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2009;123(2):223–8.
DOI: 10.1017/S0022215108002478.
 84. Samdariya S., Lewis S., Kauser H. et al. A randomized controlled trial evaluating the role of honey in reducing pain due to radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. *Indian J Palliat Care* 2015;21(3):268–73.
DOI: 10.4103/0973-1075.164892.
 85. Yarom N., Hovan A., Bossi P. et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines – part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer* 2020;28(5):2457–72.
DOI: 10.1007/s00520-019-05256-4.
 86. Chitapanarux I., Traisathit P., Chitapanarux T. et al. Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a randomized control study. *Curr Probl Cancer* 2020;44(1):121–32.
DOI: 10.1016/j.cuprprolanc.2019.05.005.
 87. Piredda M., Facchinetti G., Biagioli V. et al. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26(6).
DOI: 10.1111/ecc.12757.
 88. Marucci L., Farneti A., Di Ridolfi P. et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2017;39(9):1761–9.
DOI: 10.1002/hed.24832.
 89. Matsuda C., Munemoto Y., Mishima H. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(1):97–103.
DOI: 10.1007/s00280-015-2767-y.
 90. Khurana H., Pandey R.K., Saksena A.K., Kumar A. An evaluation of vitamin E and pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis* 2013;19(5):456–64.
DOI: 10.1111/odi.12024.
 91. Ahmed K.M. The effect of olive leaf extract in decreasing the expression of two pro-inflammatory cytokines in patients receiving chemotherapy for cancer. A randomized clinical trial. *Saudi Dent J* 2013;25(4):141–7.
DOI: 10.1016/j.sdentj.2013.09.001.
 92. Luo Y., Feng M., Fan Z. et al. Effect of kangfuxin solution on chemo/radiotherapy-induced mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients: a multicenter, prospective randomized phase III clinical study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:8692343.
DOI: 10.1155/2016/8692343.
 93. Carulli G., Rocco M., Panichi A. et al. Treatment of oral mucositis in hematologic patients undergoing autologous or allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells: a prospective, randomized study with a mouthwash containing *Camelia Sinensis* leaf extract. *Hematol Rep* 2013;5(1):21–5.
DOI: 10.4081/hr.2013.e6.
 94. Kong M., Hwang D.-S., Yoon S.W., Kim J. The effect of clove-based herbal mouthwash on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a single-blind randomized preliminary study. *Oncotargets Ther* 2016;9:4533–8. DOI: 10.2147/OTT.S108769.
 95. Das D., Chandola H., Agarwal S. Protective effect of *Yashtimadhu* (*Glycyrrhiza glabra*) against side effects of radiation/chemotherapy in head and neck malignancies. *Ayu* 2011;32(2):196–9.
DOI: 10.4103/0974-8520.92579.
 96. Babae N., Moslemi D., Khalilpour M. et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: A randomized controlled clinical study. *Daru* 2013;21(1):18.
DOI: 10.1186/2008-2231-21-18.
 97. Miranzadeh S., Adib-Hajbaghery M., Soleymannpoor L., Ehsani M. A new mouthwash for chemotherapy induced stomatitis. *Nurs Midwifery Stud* 2014;3(3):e20249.
DOI: 10.17795/nmsjournal20249.
 98. Elkerm Y., Tawashi R. Date palm pollen as a preventative intervention in radiation- and chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. *Integr Cancer Ther* 2014;13(6):468–72.
DOI: 10.1177/1534735414547110.
 99. Giacomelli I., Scartoni D., Fiammetta M. et al. Oral Lapacho-based medication: an easy, safe, and feasible support to prevent and/or reduce oral mucositis during radiotherapy for head and neck cancer. *Nutr Cancer* 2015;67(8):1249–53.
DOI: 10.1080/01635581.2015.1082114.
 100. Bertoglio J.C., Calderón S., Lesina B. et al. Effect of SAMITAL® in the treatment of chemotherapy-induced mucositis in adult oncohematological patients. *Future Oncol* 2013;9(11):1727–32.
DOI: 10.2217/fon.13.164.
 101. Limaye S.A., Haddad R.I., Cilli F. et al. Phase 1b, multicenter, single blinded, placebo-controlled, sequential dose escalation study to assess the safety and tolerability of topically applied AG013 in subjects with locally advanced head and neck cancer receiving induction chemotherapy. *Cancer* 2013;119(24):4268–76.
DOI: 10.1002/cncr.28365.
 102. Sharma A., Rath G.K., Chaudhary S.P. et al. *Lactobacillus brevis* CD2 lozenges reduce radiation- and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2012;48(6):875–81.
DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.010.
 103. Yen S.H., Wang L.-W., Lin Y.-H. et al. Phenylbutyrate mouthwash mitigates oral mucositis during radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1463–70.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.029.
 104. Baharvand M., Hamian M., Moosavizadeh M.A. et al. Phenytoin mouthwash to treat cancer therapy-induced oral mucositis: a pilot study. *Indian J Cancer* 2015;52(1):81–5.
DOI: 10.4103/0019-509X.175597.
 105. Karaca H., Bozkurt O., Ozaslan E. et al. Positive effects of oral β -glucan on mucositis and leukopenia in colorectal cancer patients receiving adjuvant FOLFOX-4 combination chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(8):3641–4.
DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.8.3641.
 106. Bonfili P., Gravina G.L., Marampon F. et al. Oral platelet gel supernatant plus supportive medical treatment versus supportive medical treatment in the management of radiation-induced oral mucositis. *Am J Clin Oncol* 2017;40(4):336–41.
DOI: 10.1097/COC.000000000000177.
 107. Atay M.H., Aslan N.A., Aktimur S., Buyukkaya P. et al. Safety and efficacy of ankaferd hemostat (ABS) in the chemotherapy-induced oral mucositis. *UHOD Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2015;25(3):166–171.
DOI: 10.4999/uhod.15811.

Вклад авторов

А.О. Ерёмкина, И.А. Задеренко: написание текста статьи;
С.Ю. Иванов, С.Б. Алиева, А.Б. Дымников: научное редактирование текста статьи;
А.В. Хромушина, Б.Г. Пхешхова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.O. Eremina, I.A. Zaderenko: article writing;
S.Yu. Ivanov, S.B. Alieva, A.B. Dymnikov: commented on the manuscript;
A.V. Khromushina, B.G. Pkheshkhova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Ерёмкина / A.O. Eremina: <https://orcid.org/0000-0002-7634-1384>
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
С.Ю. Иванов / S.Yu. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-5458-0192>
С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
А.Б. Дымников / A.B. Dymnikov: <https://orcid.org/0000-0001-8980-6235>
А.В. Хромушина / A.V. Khromushina: <https://orcid.org/0000-0003-1673-7261>
Б.Г. Бхешхова / B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>

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: 19.05.2020. **Принята к публикации:** 22.09.2020.

Article submitted: 19.05.2020. **Accepted for publication:** 22.09.2020.

Оценка эффективности консервативного лечения рака носоглотки путем исследования содержания ДНК вируса Эпштейна–Барр в плазме крови: обзор литературы

Д.А. Мирошниченко¹, А.П. Поляков^{1,2}, А.В. Мордовский²

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

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

Контакты: Дарья Андреевна Мирошниченко dariamiroshnichenko1996@gmail.com

Одна из основных проблем в лечении рака носоглотки — высокая частота возникновения рецидивов и метастазов. Методом выбора при первично диагностированном раке носоглотки считается химиолучевая терапия, характеризующаяся средней эффективностью. Основным этиологическим фактором возникновения рака носоглотки является вирус Эпштейна–Барр; обнаружение его ДНК в плазме крови больных раком носоглотки может указывать на наличие активного опухолевого процесса. Содержание ДНК этого вируса различается в зависимости от стадии опухолевого процесса, наличия отдаленных метастазов, индивидуальных показателей пациента, ответа опухоли на терапию. Учитывая высокую специфичность данного биологического маркера, необходимо рассмотреть возможность его применения в качестве критерия оценки успешности лечения, а также для определения прогноза.

Ключевые слова: рак носоглотки, вирус Эпштейна–Барр, химиолучевая терапия

Для цитирования: Мирошниченко Д.А., Поляков А.П., Мордовский А.В. Оценка эффективности консервативного лечения рака носоглотки путем исследования содержания ДНК вируса Эпштейна–Барр в плазме крови: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):81–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-81-89



Monitoring the efficacy of conservative treatment of nasopharyngeal carcinoma by examining Epstein–Barr virus DNA titers in blood plasma (review)

D.A. Miroshnichenko¹, A.P. Polyakov^{1,2}, A.V. Mordovsky²

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

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

One of the main problems of nasopharyngeal carcinoma treatment is the high incidence regional and distant failures. The method of choice in the first line therapy for the primarily diagnosed nasopharyngeal carcinoma is chemoradiotherapy with poor success rate. The main etiological factor in the occurrence of nasopharyngeal carcinoma is the Epstein–Barr virus, which DNA's copies could be detected in blood samples in patients with nasopharyngeal carcinoma, which may indicate tumor activity. The indicators of these titers reach different values depending on the stage of the tumor process, the presence of distant metastases, individual patient parameters, and the tumor response to the therapy. Given the high specificity of this biological marker, it is necessary to consider the possibility of its use as a prognostic indicator for assessing the success of the selected method of conservative treatment, as well as assessing the prognosis.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, Epstein–Barr virus, chemoradiotherapy

For citation: Miroshnichenko D.A., Polyakov A.P., Mordovsky A.V. Monitoring the efficacy of conservative treatment of nasopharyngeal carcinoma by examining Epstein–Barr virus DNA titers in blood plasma (review). Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(3):81–9. (In Russ.).

Введение

Рак носоглотки носит эндемичный характер и встречается чаще у народов Юго-Восточной Азии и Африки [1, 2]. Согласно статистическим данным разных стран, злокачественные опухоли глотки составляют 0,8–3,1 % всех опухолей, но в странах Юго-Восточной Азии и Африки этот показатель возрастает до 30–40 % [1]. А. Prayongrat и соавт. сообщают, что частота рака носоглотки на территории Южного Китая достигает 29 случаев на 100 тыс. человек в год [3], а W. Zhang и соавт. указывают, что на долю рака носоглотки приходится 19 % всех случаев онкологических заболеваний, выявленных за год на территории Гонконга [4]. По сведениям J.Y.W. Chan, S.T.-S. Wong, рак носоглотки поражает каждый год 10–50 человек на 100 тыс. жителей Юго-Восточной Азии и Южного Китая [5]. А в странах Западной Европы данная патология встречается с частотой 1,4 случая на 100 тыс. человек в год [6]. Согласно отечественным данным, злокачественные опухоли глотки в 45–55 % случаев развиваются в ее верхнем отделе [1]. Мужчины чаще подвержены данной патологии, средний возраст пациентов варьирует от 20 до 44 лет [4].

Определение содержания ДНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в плазме крови методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) давно используется для диагностики и скрининга рака носоглотки, так как характеризуется малоинвазивностью и высокой чувствительностью [7]. Несмотря на это, в настоящее время возможность применения данного метода для оценки успешности лечения и ожидаемой продолжительности жизни, а также прогнозирования возникновения рецидивов у пациентов с разными стадиями заболевания, прошедших разные курсы лечения, изучена с использованием единых диагностических протоколов лишь в небольшом числе работ на малых выборках пациентов. Данное лабораторное исследование, по всей видимости, имеет прогностическую ценность при раке носоглотки, так как основными причинами смерти больных становятся отдаленные метастазы, локальные рецидивы в носоглотке и регионарные метастазы в шейных лимфатических узлах (ЛУ) [1, 4, 8, 9].

Всемирная организация здравоохранения выделяет следующие гистологические типы рака носоглотки: ороговевающая плоскоклеточная карцинома (высокодифференцированные кератинпродуцирующие клетки (тип I)), дифференцированная неороговевающая плоскоклеточная карцинома (тип II), недифференцированная неороговевающая плоскоклеточная карцинома (тип IIb), базальноклеточно-плоскоклеточная карцинома (тип III) [10].

Многие отечественные и зарубежные исследователи изучали влияние ВЭБ на развитие рака носоглотки. По данным А.И. Пачеса, при раке носоглотки высокий

титр антител к ВЭБ выявляется в 98 % случаев (наиболее высокий — при неороговевающем и недифференцированном раке с наличием лимфоидной стромы), причем данный признак патогномоничен для рака носоглотки [1]. Рецидивы рака носоглотки, а также отдаленные метастазы (чаще в печени, костях и легких) возможно выявить путем определения содержания ДНК ВЭБ в плазме крови, так как многие исследователи полагают, что наличие свободных ДНК-копий ВЭБ, циркулирующих в крови, свидетельствует о продукции их клетками метастатических очагов или первичного опухолевого очага при неэффективном лечении. Доказано, что ДНК-копии ВЭБ выделяются в плазму крови из опухолевых клеток, а не из воспалительного компонента [5, 6, 11, 12].

Согласно данным А.И. Пачеса, в крови здоровых лиц титр антител класса IgA к ВЭБ-ассоциированным антигенам не превышает 13 %. У больных с лимфосаркомой носоглотки титр антител к ВЭБ не увеличен. Успешное лечение, сопровождаемое регрессом опухоли и наступлением ремиссии, характеризуется снижением содержания антител ко всем ВЭБ-ассоциированным антигенам. Повышение этого показателя в период ремиссии свидетельствует об угрозе возникновения рецидива опухоли или метастазов. При этом оно значительно (от 6 мес до 2 лет) опережает клиническое проявление рецидива [1]. S.S. He и соавт. полагают, что у пациентов с рецидивами и метастазами рака носоглотки количество ДНК ВЭБ в плазме крови выше, чем у тех, кто находится в клинической ремиссии [11]. В исследовании J.Y. W. Chan и соавт. уровень ДНК ВЭБ был значительно повышен у пациентов с последующим возникновением отдаленных метастазов [5]. В единственном вошедшем в данный обзор европейском исследовании D. Ferrarì и соавт. было доказано, что высокое содержание ДНК ВЭБ высокоспецифично для локально-регионарных или отдаленных метастазов рака носоглотки, так как ни у одного из пациентов, находящихся в ремиссии, уровень ДНК ВЭБ не был повышен. Точность определения рецидива по уровню ДНК ВЭБ составила 94,4 % [6].

В исследовании J.W. Lam и соавт. содержание ДНК ВЭБ используется для диагностики, скрининга, а также прогнозирования клинического исхода заболевания и напрямую зависит от стадии опухолевого процесса и опухолевой нагрузки. Эти авторы также установили, что общий объем поражения шейных ЛУ и общий объем первичного опухолевого очага — показатели, прямо коррелирующие с количеством ДНК ВЭБ в крови [13].

Некоторые авторы полагают, что содержание ДНК ВЭБ в биоптатах эпителия носоглотки может быть связано с ее попаданием из зараженной слюны, в которой нахождение ДНК ВЭБ возможно через 2 мес после проведения лучевой терапии [13, 14].

Влияние времени забора крови для выявления ДНК вируса Эпштейна–Барр на прогностическую значимость метода

J. Zhang и соавт. выполнили метаанализ и сделали вывод о том, что определение содержания ДНК ВЭБ в плазме крови как до лечения, так и после лечения имеет большую прогностическую ценность (см. таблицу) [8]:

Отношение рисков выживаемости до и после лечения (по данным J. Zhang и соавт. [8])

The hazard ratio of survival before and after treatment (according to J. Zhang et al. [8])

Показатель Parameter	До терапии Before therapy	После терапии After therapy
Общая выживаемость Overall survival	2,78	5,43
Выживаемость при наличии ремиссии Survival in the remission	2,84	—
Выживаемость без отдаленных метастазов Distant metastases-free survival	3,26	8,19
Выживаемость без признаков прогрессирования заболевания Progression-free survival	2,42	3,55
Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	2,07	7,63

Данный метаанализ доказал важность оценки содержания ДНК ВЭБ до и после лечения. Выявлено, что наличие определяемых титров после лечения свидетельствует о более плохом прогнозе выживаемости пациентов с раком носоглотки [8].

Одной из целей исследования S.F. Leung и соавт. была проверка гипотезы о том, что уровень ДНК ВЭБ в плазме крови в середине курса терапии определяет исход заболевания. Обследованы пациенты со IIB – IVB стадиями опухолевого процесса и II–III гистологическим типом по классификации Всемирной организации здравоохранения. Количество копий ДНК ВЭБ в плазме крови измеряли методом количественной ПЦР перед началом терапии, по прошествии 4 нед терапии и через 3 мес после ее окончания. Повышенное количество копий ДНК ВЭБ по окончании терапии сравнивали с повышенным и неопределяемым количеством копий ДНК ВЭБ содержанием по прошествии 4 нед терапии. У 93 % пациентов наблюдалось определяемое количество копий ДНК ВЭБ до лечения (в среднем 972 копии/мл). В конце 4-й недели терапии количество копий ДНК было неопределяемым у 51 % пациентов. Через 3 мес после завершения терапии у 16 % пациен-

тов выявлены определяемое количество копий ДНК ВЭБ [15].

Количество копий ДНК ВЭБ, определяемое в ходе терапии, имеет прогностическую значимость 94,1 % при определяемом количестве копий по завершении лечения, т.е. все случаи выявления ДНК ВЭБ после завершения терапии соответствовали выявлению определяемого количества копий после 4 нед терапии. Наличие определяемого количества копий ДНК ВЭБ в ходе лечения связано со значительным риском плохого клинического исхода, возникновения отдаленных метастазов (отношение рисков (ОР) 12,02), снижения уровня выживаемости без прогрессирования (ОР 4,05) и общей выживаемости (ОР 3,29), но не возникновения локальных рецидивов. При множественном анализе количества копий ДНК ВЭБ до лечения и через 4 нед лечения, стадии опухолевого процесса, применения химиотерапии и пола пациентов установлено, что только первый из этих показателей был значимым прогностическим критерием. Количество копий ДНК ВЭБ после завершения лечения было единственным независимым критерием при прогнозировании исхода заболевания. Из 35 случаев рецидива высокое содержание ДНК ВЭБ определено до лечения в 46 %, через 4 нед терапии – в 74 %, после ее завершения – в 34 %. В данном исследовании доказано, что у пациентов с определяемым количеством копий ДНК ВЭБ в процессе лечения (даже при условии их исчезновения после лучевой терапии) прогноз хуже, чем у пациентов, у которых изначально ДНК ВЭБ не определялись [15].

В работе S.S. He и соавт. измерение количества копий ДНК ВЭБ проводилось в начале, в середине курса лучевой терапии, по ее завершении и через 3 мес после этого методом количественной ПЦР. У пациентов с определяемым количеством копий по завершении лечения, прошедших адъювантную терапию (химиотерапию и/или таргетную терапию), был более благоприятным прогноз общей выживаемости (ОР 2,419) и выживаемости без отдаленных метастазов (ОР 2,45), но не выживаемости без признаков прогрессирования заболевания, по сравнению с этими показателями у пациентов с определяемыми титрами, не проходивших адъювантную терапию. Доказана прогностическая ценность определения содержания ДНК ВЭБ в выявлении рака носоглотки, оценке эффективности лечения, стадировании, прогнозировании клинических исходов [11].

Авторы данного исследования выдвинули гипотезу о том, что высокий уровень ДНК ВЭБ до лечения у пациентов на ранних стадиях заболевания повышает вероятность возникновения отдаленных метастазов (37 %), как и у пациентов на запущенных стадиях заболевания (20–40 %). В данном исследовании большое количество копий ДНК ВЭБ до лечения при ранних стадиях (I, II) было предиктором более благоприятного исхода и лучшей общей выживаемости, чем низкий уровень ДНК

ВЭБ до лечения при запущенных стадиях (III–IVAB), прогноз выживаемости без отдаленных метастазов оставался без изменений. Пациентов разделили на 2 группы: 1-ю группу (с неопределяемым количеством копий ДНК ВЭБ после лечения и неопределяемым значением через 3 мес после него; определяемым значением после лечения и неопределяемым значением через 3 мес; с неопределяемым значением после лечения и определяемым значением через 3 мес) и 2-ю группу (с определяемыми значениями сразу после лечения и через 3 мес). У 2-й группы наблюдался более неблагоприятный прогноз заболевания: ОР общей выживаемости — 4,71, выживаемости без отдаленных метастазов — 2,396, выживаемости без признаков прогрессирования — 2,71 [11].

В исследовании J.Y.W. Chan и соавт. количество копий ДНК ВЭБ в плазме крови определено у пациентов, перенесших оперативное вмешательство (резекцию носоглотки). У первых 30 пациентов уровень ДНК ВЭБ был измерен интраоперационно через 1 ч после удаления опухоли. Так как у большинства пациентов этой группы количество копий ДНК ВЭБ было неопределяемым, авторы не проводили данное исследование у остальных пациентов. Затем количество копий ДНК ВЭБ измеряли через 1 нед после операции и затем каждые 6 мес. Среди 30 пациентов, у которых произвели забор крови через 1 ч после иссечения опухоли, только у 1 выявлено определяемое количество копий ДНК ВЭБ (4 копии/мл). Ни у одного из пациентов не обнаруживались ДНК ВЭБ через 1 нед после операции, независимо от варианта и объема резекции. Только у 84,5 % пациентов наблюдалось высокое содержание ДНК ВЭБ перед операцией. Данное исследование показало, что только у 1 из 30 пациентов ДНК ВЭБ будут обнаруживаться через 1 ч после резекции опухоли, т.е. в то время как после лучевой терапии, при которой происходит массовая гибель опухолевых клеток, наблюдается продолжительный выброс вирусной ДНК в кровь на ранних стадиях лечения, при хирургической резекции участок опухоли, содержащий вирус, удаляется сразу, не приводя к какому-либо заметному выбросу вирусной ДНК в кровь. Учитывая, что через 1 ч после резекции опухоли ДНК ВЭБ не обнаружена у большинства пациентов, можно говорить о том, что скорость выведения ДНК ВЭБ может быть достаточно быстрой. Авторы считают, что измерение количества копий ДНК ВЭБ после операции должно быть многократным, чтобы использоваться в качестве метода прогнозирования рецидива [5].

Х. Ноу и соавт. обнаружили ДНК ВЭБ в крови после лечения у 6 (11,5 %) из 52 пациентов с длительной ремиссией, ни у одного из 6 пациентов с локальным рецидивом и у 6 (54,5 %) из 11 пациентов с отдаленными метастазами. У пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВЭБ после лечения уровень общей выживаемости

был выше. В данном исследовании оба показателя и количество копий ДНК ВЭБ до и после лечения было значительно выше у пациентов с отдаленными метастазами, чем у тех, у кого наблюдался локальный рецидив. В исследовании количество копий ДНК ВЭБ после лечения было более значимым прогностическим критерием, чем количество ДНК ВЭБ до лечения. Авторы исследования сделали вывод, что определение содержания ДНК ВЭБ до лечения значимо для оценки опухолевой нагрузки, а определение после лечения — для прогнозирования возникновения отдаленных метастазов [9].

C.L. Hsu и соавт. [7], W.Y. Wang и соавт. [16] установили, что высокий уровень ДНК ВЭБ до лечения является предиктором возникновения отдаленных метастазов после химиолучевой терапии при раке носоглотки.

D. Ferrarì и соавт. рекомендуют оценивать количество копий ДНК ВЭБ методом ПЦР перед лечением, через 1–2 нед после лечения, и каждые 6 мес во время последующего наблюдения в случае подозрения на рецидив рака носоглотки [6].

Пороговые значения количества копий ДНК вируса Эпштейна–Барр и прогноз выживаемости

В метаанализе J. Zhang и соавт. в качестве пороговых значений количества ДНК ВЭБ в плазме крови использовали <1500, 1500, 4000, >4000 копий/мл. Пороговое значение <1500 копий/мл (в том числе 0 копий/мл) было предиктором низкой общей выживаемости (ОР 1,86); 1500 копий/мл — более низкой общей выживаемости (ОР 2,29); 4000 копий/мл — еще более низкой общей выживаемости (ОР 3,03); >4000 копий/мл — самой низкой общей выживаемости (ОР 3,40). Результаты данного исследования показывают, что ОР тем выше, чем больше пороговое значение. В сравнении с пороговым значением >1500 копий/мл показатель 0 копий/мл может спровоцировать множество ложноположительных результатов. В данном исследовании сделан вывод, что наиболее эффективным будет установление порогового значения в пределах от 1500 до 4000 копий/мл, но авторы рекомендуют >1500 копий/мл, так как значение 4000 копий/мл может снизить чувствительность метода [8].

В институте, где проводилось исследование S.S. He и соавт., количество ДНК ВЭБ в плазме крови <1000 копий/мл считалось неопределяемым. Пороговое значение до лечения составило 2500 копий/мл, в процессе лечения — 871 копий/мл, по завершении лечения — 721 копий/мл, через 3 мес после него — 211 копий/мл. У 438 (46,2 %) пациентов до лечения обнаружено >2500 копий/мл. Четырехлетняя общая выживаемость составила 89,6 %, выживаемость без отдаленных метастазов — 88,9 %, выживаемость без признаков

прогрессирования — 91,7 %. У пациентов с высоким числом копий ДНК ВЭБ прогноз общей выживаемости был значительно хуже. У пациентов с уровнем до лечения <2500 копий/мл прогноз общей выживаемости, выживаемости без отдаленных метастазов, выживаемости без признаков прогрессирования был лучше, чем у пациентов с более высоким количеством копий, чей прогноз ухудшался с повышением пороговых значений. Внутригрупповой анализ показал, что среднее пороговое значение у 949 пациентов составило 9500 копий/мл [11].

В исследовании L. Lu и соавт. количество копий ДНК ВЭБ было определяемым в 82,78 % (в 31 случае — 0 копий/мл). Средний показатель составил 15,154 копий/мл [12].

В метаанализе, проведенном W. Zhang и соавт., включавшем суммарно данные 7836 пациентов (14 исследований) установлено, что наиболее часто используемые пороговые значения — 4000 и 1500 копий/мл. Внутригрупповой анализ показал зависимость общей выживаемости от количества копий ДНК ВЭБ до лечения, но пороговые значения этого показателя не являлись прогностически значимыми в отношении рецидивов и/или отдаленных метастазов при раке носоглотки. При изучении зависимости общей выживаемости от количества копий ДНК ВЭБ после лечения в 5 исследованиях (у 549 пациентов) оказалось, что 0 копий/мл было лучшим прогностическим значением, чем 500 копий/мл [4].

В исследовании J.Y. W. Chan и соавт. среднее количество ДНК ВЭБ в плазме крови до лечения составило 348 копий/мл (и значительно различалось у пациентов с разной распространенностью по TNM). У пациентов с признаками опухолевого роста в крае резекции предоперационное количество ДНК ВЭБ было значительно больше (722 копии/мл), чем у пациентов с отсутствием признаков опухоли в крае резекции (126 копий/мл). У 8 (13,3 %) пациентов развился локальный рецидив опухоли носоглотки, среди них у 7 (87,5 %) был повышен уровень ДНК ВЭБ (среднее значение 208 копий/мл) во время установления диагноза рецидива. У 10 пациентов были обнаружены отдаленные метастазы (у 6 — в печени, у 2 — в костях, у 2 — множественные метастазы в костях, печени и легких), у них наблюдалось повышенное количество ДНК ВЭБ (среднее значение 621 копий/мл). У пациентов с локальным рецидивом (148 копий/мл) и пациентов с ремиссией (92 копии/мл) не было выявлено значимых различий в предоперационном уровне ДНК ВЭБ [5].

В работе X. Нои и соавт. среднее количество ДНК ВЭБ до лечения составило 4000 копий/мл у пациентов, пребывающих в длительной ремиссии, 3900 копий/мл у пациентов с локальным рецидивом, 20 000 копий/мл — у пациентов с отдаленными метастазами [9].

C.L. Hsu и соавт. сообщили о среднем количестве ДНК ВЭБ до лечения 284,839 копий/мл. Уровень ДНК ВЭБ измерили также у 20 здоровых людей; из них у 19 количество ДНК было неопределяемым, в 1 случае оно составило 45 копий/мл. Пороговые значения составили 1000, 5000 копий/мл и оказались наиболее значимыми критериями оценки эффективности лечения. Двухлетняя общая выживаемость составила 55,6 % при количестве <5000 копий/мл и 3,6 % при количестве >5000 копий/мл [7].

W.Y. Wang и соавт. утверждают, что 2-летняя общая выживаемость при количестве ДНК ВЭБ до лечения <5000 копий/мл составила 69,3 %, при >5000 копий/мл — 41,9 %; при <10000 копий/мл — 69,1 %, при >10000 копий/мл — 38,9 %. Несмотря на уменьшение размеров опухоли (<50 %), уровень ДНК ВЭБ снизился с нескольких сотен копий/мл до уровня <100 копий/мл и поддерживался на данном уровне [16].

В исследовании D. Ferrari и соавт. значение <350 копий/мл расценивалось как нормальное с учетом чувствительности теста. Контроль был выполнен у 20 пациентов с опухолями головы и шеи (без диагноза рака носоглотки), ни у одного из них не было выявлено количество ДНК ВЭБ >350 копий/мл. Количество ДНК ВЭБ вернулось к пороговым значениям у 30 пациентов с полным ответом и у 4 с частичным; у 2 пациентов с частичным ответом наблюдался высокий уровень ДНК ВЭБ. Медиана показателя у пациентов без рецидива составила 270 копий/мл, у пациентов с рецидивом ($n = 7$) — 2,135 копий/мл. Измерение количества копий ДНК ВЭБ оказалось надежным молекулярным маркером для прогнозирования рецидива, так как у 5 из 7 пациентов с рецидивом количество копий было повышено (900 и 2,135 копий/мл — у пациентов с локально-регионарным рецидивом, 9 185, 15 290, 4 398 000 копий/мл при отдаленных метастазах) [6].

J.W. Lam и соавт. оценивали титр ДНК ВЭБ в образцах, взятых путем трансоральной носоглоточной браш-биопсии, пороговые значения определяемого титра ДНК ВЭБ составили: <1,7 — норма или отрицательный результат, 1,7–2,6 — сомнительный, >2,7 — аномальное количество, положительный результат. Среднее значение определяемого титра ДНК ВЭБ составило 2,38 в группе рецидива, что соответствовало сомнительному результату. В данном исследовании у всех 14 пациентов было вовлечение слизистого слоя носоглотки, что определялось эндоскопически. При первичном раке носоглотки титр ДНК ВЭБ в образце $\geq 2,7$ свидетельствует о большей чувствительности и специфичности данного биомаркера (96,7 %) [13].

K.P. Chang и соавт. [17], Y. Jin и соавт. [18] считают наиболее удобным пороговым значением 0 копий/мл, т.е. предлагают ориентироваться на определяемое или неопределяемое количество ДНК ВЭБ в плазме крови.

Зависимость стадии по TNM, объема и гистологической дифференцировки опухоли от количества копий ДНК вируса Эпштейна-Барр в плазме крови

В исследовании S.F. Leung и соавт. не было обнаружено значимых различий в исходе заболевания при учете стадий опухолевого процесса (Ib, III, IV). Авторы заключили, что определение количества ДНК ВЭБ в середине лечения — более значимый прогностический показатель, чем определение стадии опухолевого процесса [15].

L. Lu и соавт. установили, что средний общий объем опухолевого очага в носоглотке составил 21,60 см³, общий объем поражения шейных ЛУ — 20,16 см³. Внутригрупповой анализ был проведен с использованием 3 пороговых значений: 20 см³ — общий объем опухолевого поражения носоглотки, 10 см³ — общий объем поражения шейных ЛУ и 6800 копий/мл — количество ДНК ВЭБ. Определено, что 5-летний локальный контроль при небольшом объеме опухоли носоглотки (<20 см³) составил 95,8 %, при большом объеме (>20 см³) — 84,3 %; 5-летний регионарный контроль при небольшом объеме поражения шейных ЛУ (<10 см³) — 90,8 %, при большом (>10 см³) — 81,1 %. Таким образом, общий объем оказывает влияние на 5-летний локальный и регионарный контроль. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при небольшом объеме опухоли носоглотки составила 81,8 %, при большом — 62,3 %; при небольшом объеме поражения шейных ЛУ — 76 %, при большом — 54,5 %, при низком количестве ДНК ВЭБ (<6800 копий/мл) — 95,6 %, при высоком — 42,9 %. Выявлены значимые различия безрецидивной выживаемости в зависимости от общего объема опухоли и количества ДНК ВЭБ: 5-летняя общая выживаемость при небольшом объеме опухоли носоглотки — 95,1 %, при большом — 70,6 %; при маленьком объеме поражения шейных ЛУ — 86 %, при большом — 75,8 %; при малом количестве копий ДНК ВЭБ — 100 %, при большом — 69,5 %. По итогам выделено 4 подгруппы пациентов, различающиеся общим объемом опухоли в носоглотке, объемом поражения шейных ЛУ и количеством копий ДНК ВЭБ. Авторы отметили значительную разницу в 5-летней общей выживаемости между данными подгруппами. У пациентов с большим или небольшим объемом опухоли носоглотки и низким количеством копий ДНК ВЭБ данный показатель составил 100 %. Эти пациенты относились к группе низкого риска. У пациентов с большим или небольшим объемом опухоли носоглотки риск был средним (87,8 %), а у пациентов с большим количеством копий ДНК ВЭБ — высоким (61,3 %). Аналогично при сравнении общего объема поражения шейных ЛУ в зависимости от количества ДНК ВЭБ установлено, что низкий риск имеется у 100 %, средний — у 72 %, высокий — у 66,9 %. У пациентов с небольшими объемами и высоким уровнем ДНК ВЭБ

прогноз хуже (87,8 и 72 %), чем у пациентов с большим объемом опухоли и низким уровнем ДНК ВЭБ (оба показателя 100 %). Сниженная безрецидивная выживаемость наблюдалась у пациентов с большим объемом опухоли и высоким уровнем ДНК ВЭБ. Авторы установили, что количество копий ДНК ВЭБ при учете объема опухоли является наиболее эффективным прогностическим маркером. Таким образом, количество копий ДНК ВЭБ — более значимый прогностический критерий, чем объем опухоли. Только при наличии высоких значений количества копий ДНК ВЭБ объем опухоли может влиять на прогноз заболевания. Авторы утверждают, что титр ДНК ВЭБ является более достоверным маркером, чем объем опухоли, в отношении 5-летней общей выживаемости. Выявлено также, что увеличение объема опухоли не всегда коррелирует с увеличением количества копий ДНК ВЭБ (авторы предыдущих публикаций предполагали, что это связано с тем, что увеличение количества ДНК ВЭБ в плазме крови происходит благодаря активным опухолевым клеткам, циркулирующим в крови, или же микрометастатическим очагам, в то время как общая масса опухоли состоит из некротизированной опухолевой ткани, которая может быть неактивной) [12].

В ретроспективном исследовании X. Нон и соавт. наблюдалась положительная корреляция между количеством копий ДНК ВЭБ до лечения и стадией по TNM. Средний объем опухоли составил при I стадии 5,4 мл, при II — 18,4 мл, при III — 38,8 мл, при IV — 76,3 мл. Авторы сконструировали прогностическую модель на основе результатов исследования 69 пациентов, используя мультивариантные показатели (5 двоичных — пол, стадия процесса, патоморфологический тип, метод химиотерапии, ответ на лучевую терапию; 5 постоянных — возраст, количество ДНК до и после лечения, объем первичной опухоли и ЛУ). В данном исследовании количество ДНК ВЭБ до лечения напрямую зависело от объема опухоли и стадии по TNM. Это подтверждает, что ДНК ВЭБ продуцируются опухолевыми клетками у больных с раком носоглотки [9].

D. Ferrarì и соавт. при обследовании 35 пациентов установили, что количество ДНК ВЭБ до лечения составило >350 копий/мл с медианой 4701 копий/мл. Показатель у пациентов со IIb стадией был значительно ниже (медиана 2420 копий/мл), чем у пациентов с III–IV стадиями (медиана 7520 копий/мл). У 97 % пациентов с количеством ДНК ВЭБ до лечения >350 копий/мл выявлена связь со стадией опухолевого процесса (низкие значения при IIb стадии и высокие при III–IV) [6].

В проспективном исследовании J.W. Lam и соавт. у пациентов с рецидивом средний определяемый титр ДНК ВЭБ составил 2,38 EDL, а в контрольной группе — 0,17 EDL. Наблюдались значимые различия в средних значениях показателя между группой пациентов

с рецидивом и контрольной группой. Авторы не выявили значимой разницы в среднем титре ДНК ВЭБ в зависимости от распространенности по TNM. Не обнаружено связи между титром ДНК ВЭБ и стадией локального рецидива опухоли. Считается, что количество эпителиальной ДНК может зависеть от множества факторов помимо объема опухоли, например от техники биопсии, количества живых клеток в биоптате, стабильности фрагментов ДНК ВЭБ. Таким образом, определение титра эпителиальных ДНК ВЭБ может не влиять на вероятность рецидива и не зависеть от распространенности по TNM [13].

Прогностическая значимость скорости выведения ДНК вируса Эпштейна–Барр для мониторинга

эффективности лечения и оценки прогноза заболевания

В метаанализе, проведенном W. Zhang и соавт., в 2 исследованиях были приняты 3 пороговых значения скорости выведения ДНК ВЭБ — 4, 5 и 7 дней [4].

В исследовании C.L. Hsu и соавт. было доказано, что количество ДНК ВЭБ до лечения 5000 копий/мл при скорости выведения ДНК ВЭБ <7 дней ассоциировано с более высоким уровнем общей выживаемости [7]. Средняя скорость выведения ДНК ВЭБ составила 6,3 дня. Пороговые значения скорости выведения ДНК ВЭБ — 4, 5, 7 дней. У пациентов с низким количеством ДНК ВЭБ до лечения и с быстрой скоростью выведения ДНК ВЭБ ответ на лечение был наилучшим. Двухлетняя общая выживаемость при скорости выведения <7 дней составила 59,7 %, >7 дней — 14,3 %. Самый благоприятный прогноз общей выживаемости наблюдался при меньшем количестве ДНК ВЭБ до лечения и при быстрой скорости выведения. У пациентов, проходивших химиотерапию гемцитабином и цисплатином, при скорости выведения ДНК ВЭБ <7 дней был более благоприятным прогноз общей выживаемости. Предыдущие исследования показали, что скорость выведения ДНК ВЭБ после лучевой терапии составляет в среднем 3,8 дня, а после оперативного лечения — 139 мин. У пациентов с количеством ДНК ВЭБ до лечения <5000 копий/мл и скоростью выведения <7 дней (т.е. с меньшей вирусной нагрузкой и хорошим ответом на лечение) уровень общей выживаемости был гораздо выше [7].

W.Y. Wang и соавт. предположили, что изменение количества ДНК ВЭБ в плазме крови во время химиотерапии свидетельствует о снижении количества раковых клеток, поэтому степень этих изменений отражает чувствительность опухоли к химиотерапии. Они выявили, что определение скорости выведения ДНК ВЭБ — более достоверный прогностический маркер, чем определение количества ДНК ВЭБ до лечения, в оценке выживаемости и риска рецидивов, так как чем раньше определяется ответ на лечение, тем быстрее можно сменить режим химиотерапии при его неэффективности.

Скорость выведения ДНК ВЭБ составила в среднем 3,99 дня. Полный ответ на лечение был получен у 12 (70,6 %) из 17 пациентов со скоростью выведения <4 дней и только у 2 (11,8 %) из 17 пациентов со скоростью выведения >4 дней. Полного ответа на лечение не наблюдалось при скорости выведения >8 дней. Двухлетняя общая выживаемость пациентов со скоростью выведения <4 дней составила 79,4 %, со скоростью >4 дней — 29,4 %, со скоростью выведения <8 дней — 69,3 %, >8 дней — 16,7 %. Авторы утверждают, что определение скорости выведения ДНК ВЭБ в течение 1 мес после химиотерапии может повлиять на принятие решения об изменении режима химиотерапии у пациентов с низкой скоростью выведения [16].

Заключение

Согласно результатам обзора научной литературы, определение количества копий ДНК ВЭБ в плазме крови можно считать значимым методом диагностики рака носоглотки и оценки эффективности лечения, а также прогнозирования исходов. Так, с помощью этого метода во время курса лечения возможно оценить его эффективность и принять своевременное решение о необходимости смены тактики. Определение количества ДНК ВЭБ лучше всего проводить в середине и в конце курса терапии, так как это позволяет оценить ответ опухоли на лечение, а от успешности лечения зависят основные показатели выживаемости, исход заболевания.

По мнению разных авторов, пороговые значения количества копий ДНК ВЭБ необходимо выбирать, исходя из статистической выборки пациентов, их индивидуальных показателей, характеристики опухолевого процесса. Лучшим подходом авторы считают выбор минимум 4 пороговых значений (например, <1500, 1500, 4000, >4000 копий/мл) для более объективного распределения пациентов по группам риска.

Многие авторы указывают, что количество ДНК ВЭБ в плазме крови необходимо оценивать в совокупности с различными индивидуальными показателями, такими как общий объем опухоли в носоглотке и общий объем поражения шейных ЛУ, стадия опухолевого процесса и распространенность по TNM, что позволит распределить пациентов по группам риска для дальнейшей стратификации рисков и выбора или же смены тактики лечения и наблюдения.

Некоторые исследователи [4, 15] предложили модель стратификации риска по наличию определяемых значений ДНК ВЭБ:

- у пациентов с I–II стадией и неопределяемым количеством ДНК в ходе лечения возможно установление I стадии; у пациентов с III–IV стадиями и неопределяемым количеством ДНК в ходе лечения — II стадии; у пациентов с I стадией и определяемым количеством ДНК в ходе лечения — II стадии;

- у пациентов со II–IV стадиями и определяемым количеством ДНК в ходе лечения высок риск рецидива заболевания и возникновения отдаленных метастазов;
- пациентов с I–II стадией и количеством ДНК ВЭБ до лечения <4000 копий/мл можно рассматривать как пациентов с I стадией; пациентов с I стадией и количеством ДНК ВЭБ до лечения >4000 копий/мл – как пациентов со II стадией; пациентов со II стадией и количеством ДНК ВЭБ до лечения >4000 копий/мл – как пациентов с III стадией;
- у пациентов с количеством ДНК ВЭБ до лечения <5000 копий/мл и скоростью выведения <7 дней следует придерживаться действующей тактики лечения; у пациентов с показателями, превышающими данные значения, необходимо поменять тактику лечения.

Предложен новый прогностический маркер – скорость выведения ДНК ВЭБ из плазмы крови, который

позволит специалистам выполнить мониторинг эффективности консервативного лечения уже на его ранних этапах и в случае ее снижения заменить метод терапии.

Опираясь на изученные публикации, мы заключили, что подобные исследования необходимо проводить на больших выборках пациентов, с участием большего числа специалистов, с большим периодом наблюдения, что повышает достоверность результатов. Целями последующих исследований должны стать установление более точных, универсальных пороговых значений количества ДНК ВЭБ в плазме крови, определение оптимального времени забора образцов, а также разработка универсальной модели стратификации риска с использованием индивидуальных показателей пациентов, в том числе объема и стадии опухолевого процесса, количества копий ДНК ВЭБ и скорости выведения ДНК ВЭБ из плазмы крови у пациентов с раком носоглотки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И., Бржезовский В.Ж., Деми-дов Л.В. и др. Опухоли головы и шеи: руководство. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с. [Paches A.I., Brzhezovskiy V.Z., Demidov L.V. et al. Head and neck tumors: manual. Moscow: Prakticheskaya medicina, 2013. 478 p. (In Russ.)].
2. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107.
3. Prayongrat A., Chakkabat C., Kannarunimit D. et al. Prevalence and significance of plasma Epstein–Barr Virus DNA level in nasopharyngeal carcinoma. *J Radiat Res* 2017;58(4):509–16. DOI: 10.1093/jrr/rrw128.
4. Zhang W., Chen Y., Chen L. et al. The clinical utility of plasma Epstein–Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: the dawn of a new era a systematic review and meta-analysis of 7836 cases. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(20):e845. DOI: 10.1097/MD.0000000000000845.
5. Chan J.Y., Wong S.T. The role of plasma Epstein–Barr virus in the management of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2014;124(1):126–30. DOI: 10.1002/lary.24193.
6. Ferrari D., Codeca C., Bertuzzi C. et al. Role of plasma EBV DNA levels in predicting recurrence of nasopharyngeal carcinoma in a western population. *BMC Cancer* 2012;12:208. DOI: 10.1186/1471-2407-12-208.
7. Hsu C.L., Chang K.P., Lin C.Y. et al. Plasma Epstein–Barr virus DNA concentration and clearance rate as a novel prognostic factors for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2012;34(8):1064–70. DOI: 10.1002/hed.21890.
8. Zhang J., Shu C., Song Y. et al. Epstein–Barr virus DNA level as a novel prognostic factor in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(40):e5130. DOI: 10.1097/MD.00000000000005130.
9. Hou X., Zhao C., Guo Y. et al. Different clinical significance of pre- and post-treatment plasma Epstein–Barr virus DNA load in nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(2):128–33. DOI: 10.1016/j.clon.2010.09.001.
10. World Health Organization Pathology and genetics head and neck tumors. Ed. by L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. Lyon, 2005. Pp. 81–106.
11. He S.S., Wang Y., Bao Y. et al. Dynamic changes in plasma Epstein–Barr virus DNA load during treatment have prognostic value in nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study. *Cancer Med* 2018;7(4):1110–7. DOI: 10.1002/cam4.1381.
12. Lu L., Li J., Zhao C. et al. Prognostic efficacy of combining tumor volume with Epstein–Barr virus DNA in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2016;60:18–24. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.06.013.
13. Lam J.W., Chan J.Y., Ho W.K. et al. Use of transoral nasopharyngeal brush biopsy for Epstein–Barr virus DNA detection of local recurrence of nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1301–4. DOI: 10.1002/hed.24216.
14. Pow E.H., Law M.Y., Tsang P.C. et al. Salivary Epstein–Barr virus DNA level in patients with nasopharyngeal carcinoma following radiotherapy. *Oral Oncol* 2011;47(9):879–82. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.06.507.
15. Leung S.F., Chan K.C., Ma B.B. et al. Plasma Epstein–Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25(6):1204–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu117.
16. Wang W.Y., Twu C.W., Chen H.H. et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010;16(3):1016–24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2796.
17. Chang K.P., Chang Y.T., Wu C.C. et al. Multiplexed immunobead-based profiling of cytokine markers for detection of nasopharyngeal carcinoma and prognosis of patient survival. *Head Neck* 2011;33(6):886–97. DOI: 10.1002/hed.21557.
18. Jin Y., Cai X.Y., Cai Y.C. et al. To build a prognostic score model containing indispensable tumor markers for metastatic nasopharyngeal carcinoma in an epidemic area. *Eur J Cancer* 2012;48(6):882–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.004.

Вклад авторов:

Д.А. Мирошниченко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.П. Поляков, А.В. Мордовский: написание текста статьи, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

D.A. Miroshnichenko: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky: article writing, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Мирошниченко / D.A. Miroshnichenko: <https://orcid.org/0000-0002-9157-5330>

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

А.В. Мордовский / A.V. Mordovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>

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: 10.04.2020. **Принята к публикации:** 27.07.2020.

Article submitted: 10.04.2020. **Accepted for publication:** 27.07.2020.

Опухоли головы и шеи и вспомогательные репродуктивные технологии: социально-правовой аспект

Н.А. Огнерубов

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Советская, 93

Контакты: Николай Алексеевич Огнерубов ognerubov_n.a@mail.ru

Введение. В настоящее время на долю беременностей, ставших результатом применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), приходится 1,7–4,0 %. Непосредственные и отдаленные результаты внедрения ВРТ требуют общественной и, что особенно важно, правовой оценки. Данные литературы свидетельствуют о риске развития у детей, зачатых с помощью ВРТ, как врожденных уродств, так и злокачественных опухолей головы и шеи.

Цель исследования — изучить данные научной литературы по проблеме возникновения злокачественных опухолей головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ, и по вопросу о правовой охране эмбриона.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 42 источников, опубликованных в 1995–2019 гг., из них 33 иностранных и 9 русскоязычных.

Результаты. Более ранние исследования свидетельствуют о наличии у детей, зачатых с помощью ВРТ, повышенного риска возникновения раковых опухолей, в том числе в области головы и шеи — опухолей центральной нервной системы и ретинобластом. В недавних публикациях сообщается об отсутствии статистически значимых различий в распространенности злокачественных опухолей среди детей, рожденных с помощью ВРТ и зачатых естественным путем. Тем не менее риск развития опухолей головы и шеи у зачатых путем экстракорпорального оплодотворения выше. Анализ российского и международного законодательства показал, что правовой статус эмбриона рассматривается по-разному в зависимости от того, развивается он *in vivo* или *in vitro*.

Заключение. Дети, зачатые с помощью ВРТ, имеют более высокий риск развития злокачественных опухолей головы и шеи, среди которых преобладают опухоли центральной нервной системы и ретинобластома. Правовой статус эмбриона отличается в зависимости от того, развивается он *in vitro* или *in vivo*.

Ключевые слова: злокачественные опухоли головы и шеи, вспомогательные репродуктивные технологии, эмбрион человека, правовой статус, преступления

Для цитирования: Огнерубов Н.А. Опухоли головы и шеи и вспомогательные репродуктивные технологии: социально-правовой аспект. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):90–6.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-90-96



Head and neck tumors and assisted reproductive technologies: social and legal aspects

N.A. Ognerubov

G.R. Derzhavin Tambov State University; 93 Sovetskaya St., Tambov 392000, Russia

Background. Currently, the proportion of pregnancies obtained by assisted reproductive technologies (ARTs) reaches 1.7–4.0 %. Short-term and long-term results of ART implementation require public and, most importantly, legal assessment. Some publications suggest higher risks of congenital deformities and head and neck cancers in children conceived by ART.

Objective: to review publications analyzing the problem of head and neck cancers in children conceived by ART and legal protection of the embryo.

Materials and methods. We performed retrospective analysis of 42 articles published in 1995–2019, including 33 foreign and 9 Russian articles.

Results. Earlier studies have demonstrated that children conceived by ART have an increased risk of cancers, including head and neck cancers, such as central nervous system tumors and retinoblastoma. Recent publications have shown no significant differences in the prevalence of malignant tumors between children born after ART and children conceived naturally. Nevertheless, the risk of developing head and neck tumors is higher in children after ART. The analysis of Russian and international legislation has demonstrated that the legal status of an embryo differs depending on whether it develops *in vivo* or *in vitro*.

Conclusion. Children conceived by ART are at higher risk of malignant head and neck tumors, primarily central nervous system tumors and retinoblastoma. The legal status of an embryo depends on whether it develops *in vivo* or *in vitro*.

Key words: head and neck cancers, assisted reproductive technologies, human embryo, legal status, crimes

For citation: Ognerubov N.A. Head and neck tumors and assisted reproductive technologies: social and legal aspects. Opuhholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(3):90–6. (In Russ.).

Введение

Для лечения бесплодия с конца прошлого столетия стали успешно применять вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Это технологии воздействия на яйцеклетку и сперматозоиды *in vitro* с целью воспроизводства человека. Они включают индукцию овуляции, экстракорпоральное оплодотворение, использование донорских яйцеклеток или эмбрионов, внутриматочную инсеминацию, интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов, суррогатное материнство [1, 2].

В последние годы роль ВРТ в решении проблемы бесплодия значительно усилилась, о чем свидетельствует число детей, зачатых и рожденных с их применением. В США на их долю приходится 1,7 %, а в европейских странах и Австралии — 4,3 % новорожденных [3, 4]. Такое бурное развитие и широкое применение ВРТ привлекает все большее внимание исследователей различных специальностей, поскольку хорошо известно, что экстракорпоральное оплодотворение связано с различными неблагоприятными исходами, такими как высокий риск преждевременных родов, развития врожденных дефектов, уродств, генетических аномалий и меньший вес при рождении [5–9]. Генетические мутации создают также повышенный риск развития злокачественных опухолей у детей, в том числе внутриутробного [10, 11].

В настоящее время выявляют все больше генетических причин возникновения репродуктивных патологий, так как многие пациенты проходят дополнительный генетический скрининг [12].

В связи с этим возникает вопрос о вкладе ВРТ в развитие врожденных аномалий и злокачественных опухолей у детей, т.е. о частоте генетических нарушений ятрогенного характера. Актуален вопрос о том, в какой степени могут повредить гаметы или эмбрионы лекарственные препараты для стимуляции овуляции и поддержания лютеиновой фазы эндометрия, а также механические манипуляции — забор яйцеклеток, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов, культивирование эмбрионов и их криоконсервация.

Внедрение новых ВРТ требует убедительных доказательств эффективности, безопасности и рентабельности их применения, а также долгосрочного наблюдения для сбора клинических данных об отдаленном их влиянии.

У новорожденных, зачатых путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, риск развития врожденных пороков выше, чем у детей, зачатых естественным путем (8,7 и 6,1 % соответственно). Ученые связывают это с влиянием отцовских и материнских факторов, однако не исключают и возможного вклада данной репродуктивной технологии [11].

М. Hansen и соавт. в 2002 г. оценили распространенность врожденных дефектов у детей, родившихся

в 1993–1997 гг. в Западной Австралии. Оказалось, что риск развития врожденных дефектов у детей, зачатых путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов или экстракорпорального оплодотворения, в 2 раза выше, чем у детей, зачатых естественным путем [13].

Цель данного исследования — изучить данные научной литературы по проблеме возникновения злокачественных опухолей головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ, и по вопросу о правовой охране эмбриона.

Проведен ретроспективный анализ данных 42 источников, опубликованных в 1995–2019 гг., из них 33 иностранных и 9 русскоязычных.

Риск врожденных пороков

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ВРТ могут увеличить частоту врожденных пороков развития на 25–58 % [14, 15].

Дети, зачатые и рожденные с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, имеют более высокий риск развития врожденных пороков, чем предполагалось ранее. Так, S. Mayou в 2010 г. изучила результаты родов в 33 медицинских центрах Франции, где применялись ВРТ в 2003–2007 гг. Проанализированы сведения о 15 162 детях. Врожденные пороки развития у детей, зачатых при помощи ВРТ, встречаются на 4,2 % чаще, чем у детей, зачатых естественным путем [16].

В 2017 г. Н. Hoorsan и соавт. опубликовали результаты метаанализа, посвященного последствиям применения ВРТ. С этой целью они использовали данные 8 мировых баз данных и 4 баз научной информации за 2005–2015 гг. (всего 339 статей). Риск развития врожденных аномалий у детей, зачатых с помощью ВРТ, оказался на 53 % выше, чем у детей, зачатых естественным путем, различия при этом были статистически значимыми. Подгрупповой метаанализ показал, что риск развития пороков сердца, центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата и урогенитальных пороков выше соответственно на 43, 36, 35 и 58 %, а риск развития хромосомных нарушений — на 14 %, чем у детей, зачатых естественным путем. Эти различия в уровне риска статистически значимы [15].

Данные публикаций последних лет противоречивы. Достаточно часто они отрицают наличие повышенного риска развития врожденных аномалий у детей, зачатых с помощью ВРТ.

В 2018 г. группа исследователей из Флориды опубликовала результаты ретроспективного исследования роли ВРТ как фактора риска развития врожденных дефектов головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ и естественным путем. Они показали, что общая частота врожденных пороков развития была выше у детей, зачатых естественным путем, по сравнению с детьми, рожденными с помощью ВРТ, — соответственно

5,41 и 1,74 %, отношение шансов составило 0,31, а относительный риск наличия любого из дефектов головы и шеи при применении ВРТ — 1,04. Авторы пришли к выводу, что, по-видимому, риск возникновения врожденных дефектов головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ, не повышен [17].

Риск развития опухолей

В 1995 г. А. Toren и соавт. описали случай врожденной гепатобластомы и случай врожденной светлоклеточной саркомы почки у детей в возрасте 12 и 18 мес, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения. Авторы указывают на наличие причинно-следственных взаимоотношений между проведением экстракорпорального оплодотворения и развитием врожденных онкозаболеваний. Они считают, что основные этапы экстракорпорального оплодотворения, а именно стимуляция овуляции или сперматогенеза гормональными препаратами, различные манипуляции на половых клетках и оплодотворенной яйцеклетке с последующим сохранением беременности с помощью прогестерона, оказывают канцерогенный эффект на плод [18].

В последующие годы росло количество публикаций, посвященных развитию онкологических заболеваний у детей, зачатых с применением ВРТ. Так, в 2013 г. М. Hargreave и соавт. опубликовали результаты мета-анализа, посвященного проблеме риска развития рака у детей после применения ВРТ. По данным этого мета-анализа, у детей, зачатых и рожденных после лечения бесплодия у родителей, был повышен риск развития всех видов рака в 1,33 раза, рака центральной нервной системы — в 1,88 раза, нейробластом — в 4,04 раза, ретинобластом — в 1,62 раза, других солидных опухолей — в 2,19 раза, гематологических заболеваний — в 1,59 раза. Наиболее высоким был риск развития нейробластом. Результаты этого крупнейшего на сегодняшний день метаанализа свидетельствуют о наличии связи между лечением бесплодия с использованием ВРТ и развитием рака у потомства [19].

Мы обобщили данные публикаций о повышении риска возникновения опухолей головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ (см. таблицу). Большинство исследований охватывают ранний период внедрения ВРТ и основаны на достаточно коротком наблюдении за рожденными детьми.

Данные публикаций последних лет достаточно часто отрицают наличие повышенного риска развития рака у детей, зачатых с помощью ВРТ.

Так, в феврале 2019 г. М. Spaan и соавт. опубликовали результаты национального когортного исследования, проведенного в Нидерландах за период с 1980 по 2001 г. [28]. Они показали, что риск заболевания раком у детей, зачатых с применением ВРТ, не был повышен по сравнению с риском в общей популяции,

Риск развития злокачественных опухолей головы и шеи у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий
Risk of head and neck cancer in children conceived by assisted reproductive technologies

Публикация Publication	Опухоль Tumor	Число случаев Number of cases	Коэффициент риска Risk coefficient
White L. и соавт. [20] White L. et al. [20]	Опухоли ЦНС CNS tumors	3	21,43
	Нейробластома Neuroblastoma	2	20,00
	Медулло-бластома Medulloblastoma	1	25,00
Michalek A.M. и соавт. [21] Michalek A.M. et al. [21]	Нейробластома Neuroblastoma	5	10,40
Olshan A.F. и соавт. [22] Olshan A.F. et al. [22]	Нейробластома Neuroblastoma	28	1,10
Brinton L.A. и соавт. [23] Brinton L.A. et al. [23]	Опухоли ЦНС CNS tumors	3	0,26
Mallol-Mesnard N. и соавт. [24] Mallol-Mesnard N. et al. [24]	Опухоли ЦНС CNS tumors	11	1,10
Marees T. и соавт. [25] Marees T. et al. [25]	Ретино-бластома Retinoblastoma	7	2,54
Källén B. и соавт. [26] Källén B. et al. [26]	Опухоли ЦНС CNS tumors	15	1,85
	Ретино-бластома Retinoblastoma	2	1,60
Foix-L'Helias L. и соавт. [27] Foix-L'Helias L. et al. [27]	Ретино-бластома Retinoblastoma	27	1,37
Hargreave M. и соавт. [19] Hargreave M. et al. [19]	Опухоли ЦНС CNS tumors	—	1,88
	Нейробластома Neuroblastoma	—	4,04
	Ретино-бластома Retinoblastoma	—	1,62

Примечание. ЦНС — центральная нервная система.

Note. CNS — central nervous system.

а также по сравнению с риском у детей, зачатых естественным путем, которые родились у матерей, лечившихся от бесплодия. Тем не менее авторы отмечают, что незначительно повышен риск развития рака у детей, зачатых путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов и с применением криоконсервации эмбрионов. Коэффициент риска составил 1,67 и 1,97 соответственно. Из опухолей головы и шеи они наблюдали только ретинобластому у 7 детей (коэффициент риска 2,64) и опухоли центральной нервной системы у 8 детей (коэффициент риска 0,92). Авторы пришли к выводу о долгосрочной безопасности применения ВРТ [28].

В 2019 г. группа авторов опубликовала результаты ретроспективного популяционного когортного исследования, проведенного в 14 штатах США. Был выявлен 321 случай рака у детей, зачатых с применением ВРТ. Общий уровень заболеваемости раком на 1 млн человеко-лет составил 251,9 случая для экстракорпорального оплодотворения и 192,7 случая для зачатия без его применения, т. е. выявлена незначительная связь между частотой применения ВРТ и частотой рака. Однако в этом исследовании частота опухолей печени была выше в группе экстракорпорального оплодотворения, чем в группе зачатия без его применения, — соответственно 18,1 и 5,7 случая, коэффициент опасности был равен 2,46. Авторы сделали заключение о необходимости наблюдения детей, зачатых с помощью ВРТ, с целью выявления злокачественных опухолей [29].

Таким образом, данные литературы, несмотря на наличие противоречий, свидетельствуют о повышении риска развития рака опухолей головы и шеи у детей, зачатых с применением ВРТ.

Юридические права эмбриона

На сегодняшний день безопасность ВРТ вызывает повышенный интерес. Манипуляции с яйцеклетками, эмбрионами, выращивание их в культуральной среде, криоконсервация, оттаивание и имплантация, безусловно, нуждаются в определенном юридическом регулировании. В связи с этим правовое обеспечение этого вида медицинской деятельности представляется весьма актуальным. В европейских странах юридический контроль ВРТ осуществляется по-разному [30]. В отечественной медицинской и юридической литературе данной проблеме посвящены единичные работы [31–35].

Наиболее эффективной технологией считается применение эмбриона, что актуализирует вопрос о его правовой защите. В международном праве прослеживаются отдельные элементы защиты права на жизнь еще до момента рождения. В нормативно-правовых актах, составляющих основу ювенальной юстиции в России, указывается, что специальная правовая защита предоставляется ребенку как до, так и после рождения.

Основной международно-правовой акт, регламентирующий использование достижений биологии и медицины, содержит следующее признанное в подавляющем большинстве государств правило: в случаях, когда закон разрешает проведение исследований на эмбрионах *in vitro*, он должен обеспечивать также надлежащую защиту эмбрионов. При этом запрещается создание эмбрионов человека в исследовательских целях. На конституционном уровне момент возникновения права на жизнь до рождения декларируется в основных законах, например, Ирландии (ст. 15), Словакии (ст. 15), Чехии (ст. 6). Толкуя положения Конституции ФРГ, высшая судебная инстанция этого государства обязывает законодателя четко оговаривать все случаи искусственного прерывания беременности, защищая право на жизнь эмбриона. Аналогичное правило содержится в законодательстве Франции [36]. Еще дальше в защите прав эмбриона пошли страны с прецедентной системой права. В частности, суды Великобритании в некоторых решениях придают ему статус личности, устанавливая ответственность за причинение вреда нерожденному ребенку по неосторожности, а также признавая его участником судебного процесса с самостоятельными процессуальными интересами [37]. Уголовная ответственность за убийство эмбриона установлена законодательством ряда штатов США (например, Калифорнии и Теннесси) [37].

Вывод о том, что в рамках международного правового поля признана самостоятельная социальная ценность эмбриона человека, которая подлежит охране от неправомерных действий, может быть сделан из положений, например, ст. 18 Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины. В соответствии с этими положениями проведение исследований на эмбриональных тканях запрещено. Кроме того, ряд документов, принятых Всемирной медицинской ассоциацией (например, Резолюция о некоммерческом использовании репродуктивного материала человека 2003 г., Заявление об исследовании эмбриональных стволовых клеток 2009 г. и т. д.), содержит требования о соблюдении этических норм при проведении репродуктивных мероприятий, а также указывает на необходимость создания в национальных правовых системах таких механизмов, которые исключали бы возможность коррупции при работе с зародышевой тканью, включая и применение мер уголовной ответственности [38]. Необходимо отметить, что на уровне международного права эмбрион человека не только не является предметом коммерческих правоотношений, но и не может служить объектом патентного и изобретательского права, что с очевидностью следует из положений ст. 5 Директивы Парламента Европейского союза «О правовой защите изобретений в области биотехнологии»,

которая устанавливает невозможность выдачи патентов на изобретения, связанные с «человеческим телом на разных стадиях его развития».

В российском законодательстве эмбрионом считается зародыш человека на стадии развития до 8 нед, соответственно, после 8 нед и до родов речь идет уже о плоде (ст. 2 Федерального закона «О временном запрете на клонирование человека»). Иной подход, как представляется, должен применяться к эмбриону, развивающемуся *in vitro*, когда определение его правовой судьбы возможно без непосредственного воздействия на организм матери. В связи с этим мы вновь возвращаемся к весьма важной с позиций демографической политики государства теме ВРТ, а также развития клеточной терапии, которые стали причиной появления новых правовых отношений, объектом которых выступает эмбрион человека. В специальной литературе неоднократно отмечалось отсутствие полноценной регулятивной правовой базы, в том числе и в зарубежном законодательстве, что, в свою очередь, является причиной отсутствия нормативных документов, регламентирующих ответственность за правонарушения в репродуктивной сфере [39]. Так, в настоящее время в России применение ВРТ регулирует ст. 55 федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», которая оставляет за пределами регулирования значительный круг отношений, которые должны быть детализированы в отраслевом законодательстве, например форму, порядок заключения и исполнения договоров об экстракорпоральном оплодотворении и суррогатном материнстве, ответственность за их неисполнение либо ненадлежащее исполнение, круг действий, совершение которых с эмбрионом запрещено и, соответственно, наказуемо. Частично данный пробел восполняется положениями ст. 3 федерального закона «О биомедицинских клеточных продуктах», который устанавливает противоправность создания эмбриона человека в целях производства биомедицинских клеточных продуктов, а также «использования для разработки, производства и применения биомедицинских клеточных продуктов биологического материала, полученного путем прерывания процесса развития эмбриона или плода человека или нарушения такого процесса». Мы полагаем, что порядок применения ВРТ должен быть детализирован в специальном правовом акте, что явилось бы юридическим основанием для введения уголовно-правового запрета на совершение противоправных действий в отношении эмбриона. Данный запрет расценивается нами как уголовно-правовая гарантия права на жизнь.

Кроме того, нельзя не заметить, что новизна, недостаточная правовая и биоэтическая проработанность аспектов применения ВРТ ставят и ряд вопросов дискуссионного характера, касающихся определенных манипуляций с эмбрионами, которые не могут пока быть решены даже на уровне медицинского сообщества. Очертим лишь некоторые из них. Во-первых, нет определенности в вопросе влияния донорства гамет, осуществляемого близкими родственниками, на риск генетических заболеваний. В частности, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии на основе результатов эмпирических исследований признало такое донорство допустимым, но ряд специалистов, ссылаясь на прямые показания к проведению экстракорпорального оплодотворения, указывает на недопустимость подобных манипуляций даже при наличии незначительного риска передачи наследственных заболеваний [40]. Во-вторых, нет единства мнений по вопросу о возможности получения вознаграждения за донорство яйцеклеток, поскольку данная процедура является инвазивным хирургическим вмешательством, а соответственно, несет риск осложнений, а значит, женщина-донор может понести расходы на восстановление своего здоровья. Кроме того, вполне обоснованные опасения вызывает такое следствие запрета на получение вознаграждения за донорство, как резкое сокращение клеточного материала, необходимого для исследований, что может спровоцировать заинтересованных лиц на организацию нелегального бизнеса по предоставлению стволовых клеток [34].

Заключение

Применение ВРТ на разных этапах лечения первичного и вторичного бесплодия повышает риск развития у детей врожденных аномалий и уродств, в том числе злокачественных новообразований, включая опухоли головы и шеи (чаще всего возникают опухоли центральной нервной системы и ретинобластома). Коэффициент риска колеблется от 1,33 до 25,00.

Эмбрион является основным элементом в программах ВРТ, позволяющим провести основной этап лечения бесплодия. В этой сфере появились врачебные злоупотребления из-за отсутствия правового регулирования. Это обуславливает необходимость юридического сопровождения различных этапов применения ВРТ, в том числе использования эмбриона. Правовой статус эмбриона различается в зависимости от того, развивается он *in vivo* или *in vitro*.

Специальное наблюдение за детьми, зачатыми с использованием ВРТ, весьма оправданно с целью регистрации случаев злокачественных опухолей.

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

- Measurement assisted human reproduction outcomes in Canada. A discussion paper prepared for participants of the 2010 Outcomes Roundtable. http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/pac-ahrc/H1.
- Qin J., Sheng X., Wang H. et al. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(4):777–98. DOI: 10.1007/s00404-015-3707-0.
- Simpson J.L. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(3):177–82. DOI: 10.1016/j.siny.2014.01.001.
- Sunderam S., Kissin D.M., Crawford S.B. et al. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2015. *MMWR Surveill Summ* 2018;67(3):1–28. DOI: 10.15585/mmwr.ss6703a1.
- Fausser B.C., Devroey P., Diedrich K. et al. Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2011. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reprod Biomed Online* 2014;28(2):162–82. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.10.013.
- Gosden R., Trasler J., Lucifero D., Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003;361(9373):1975–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13592-1.
- Källén B., Finnström O., Lindam A. et al. Congenital malformations in infants born after *in vitro* fertilization in Sweden. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(3):137–43. DOI: 10.1002/bdra.20645.
- Sutcliffe A.G., Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007;370(9584):351–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60456-5.
- Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1008095.
- Botto L.D., Flood T., Little J. et al. Cancer risk in children and adolescents with birth defects: a population-based cohort study. *PLoS One* 2013;8(7):e69077. DOI: 10.1371/journal.pone.0069077.
- Katalinic A., Rösch C., Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004;81(6):1604–16. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.053.
- Harper J., Geraedts J., Borry P. et al. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *Hum Reprod* 2014;29(8):1603–9. DOI: 10.1093/humrep/deu130.
- Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C., Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and *in vitro* fertilization. *N Engl J Med* 2002;346(10):725–30. DOI: 10.1056/NEJMoa010035.
- Hediger M.L., Bell E.M., Druschel C.M., Buck Louis G.M. Assisted reproductive technologies and children's neurodevelopmental outcomes. *Fertil Steril* 2013;99(2):311–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.013.
- Hoorsan H., Mirmiran P., Chaichian S. et al. Congenital malformations in infants of mothers undergoing assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis study. *J Prev Med Public Health* 2017;50(6):347–60. DOI: 10.3961/jpmph.16.122.
- Mayor S. Risk of congenital malformations in children born after assisted reproduction is higher than previously thought. *BMJ* 2010;340:c3191. DOI: 10.1136/bmj.c3191.
- Neumann C., Thompson D.A., Thorson H. et al. Assisted reproduction is not associated with increased risk of congenital head and neck defects. *Cureus* 2018;10(3):e2287. DOI: 10.7759/cureus.2287.
- Toren A., Sharon N., Mandel M. et al. Two embryonal cancers after *in vitro* fertilization. *Cancer* 1995;76(11):2372–4.
- Hargreave M., Jensen A., Toender A. et al. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100(1):150–61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.017.
- White L., Giri N., Vowels M.R., Lancaster P.A. Neuroectodermal tumours in children born after assisted conception. *Lancet* 1990;336(8730):1577. DOI: 10.1016/0140-6736(90)93350-x.
- Michalek A.M., Buck G.M., Nasca P.C. et al. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996;143(10):996–1001. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008682.
- Olshan A.F., Smith J., Cook M.N. et al. Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Am J Epidemiol* 1999;150(9):930–8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010101.
- Brinton L.A., Kruger K.S., Thomsen B.L. et al. Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs. *Fertil Steril* 2004;81(4):1083–91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.042.
- Mallol-Mesnard N., Menegaux F., Lacour B. et al. Birth characteristics and childhood malignant central nervous system tumors: the ESCALE study (French Society for Childhood Cancer). *Cancer Detect Prev* 2008;32(1):79–86. DOI: 10.1016/j.cdp.2008.02.003.
- Marees T., Dommering C.J., Imhof S.M. et al. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. *Hum Reprod* 2009;24(12):3220–4. DOI: 10.1093/humrep/dep335.
- Källén B., Finnström O., Lindam A. et al. Cancer risk in children and young adults conceived by *in vitro* fertilization. *Pediatrics* 2010;126(2):270–6. DOI: 10.1542/peds.2009-3225.
- Foix-L'Hélias L., Aerts I., Marchand L. et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod* 2012;27(7):2186–92. DOI: 10.1093/humrep/des149.
- Spaan M., van den Belt-Dusebout A.W., van den Heuvel-Eibrink M.M. et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2019;34(4):740–50. DOI: 10.1093/humrep/dey394.
- Spector L.G., Brown M.B., Wantman E. et al. Association of *in vitro* fertilization with childhood cancer in the United States. *JAMA Pediatr* 2019;173(6):e190392. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.0392.
- Okun N., Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(1):64–83. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30685-X.
- Ognerubov N.A. On the issue of criminal law protection of the right of an embryo to life in the context of determining the moment of its beginning. *The Scientific Heritage* 2018;(27):13–5.
- Павлова Ю.В., Даутбаева-Мухтарова А.Е. Человеческая жизнь: проблема определения момента начала правовой охраны. *Медицинское право* 2018;(2):37–40. [Pavlova Y.V., Dautbaeva-Mukhtarova A.E. Human life: the issue of determination of the start of legal protection. *Meditinskoe pravo = Journal of Medical Law* 2018;(2):37–40. (In Russ.)].
- Малешина А.В. Перспективы и возможности уголовно-правовой охраны «будущей жизни» (сравнительно-правовой анализ). *Известия высших учебных заведений. Правоведение* 2011;(3):132–52. [Maleshina A.V. Prospects for the criminal protection of “potential human life” (the comparative analysis). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Pravovedenie = News of higher educational institutions. Jurisprudence* 2011;(3):132–52. (In Russ.)].
- Дружинина Ю.Ф. Правовой режим эмбриона *in vitro*. *Журнал российского права* 2017;(12):129–40. [Druzhinina Yu. F. Legal regime of embryo *in vitro*. *Zhurnal rossiyskogo prava = Journal*

- of Russian Law 2017;(12):129–40. (In Russ.)). DOI: 10.12737/article_5a200506899599.19842755.
35. Самойлова В.В. Российское и зарубежное семейное законодательство о применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Семейное и жилищное право 2010;(3):7–11. [Samoilova V.V. Russian and foreign family legislation on the use of assisted reproductive technologies (ART). *Semeynoe i zhilishchnoe pravo* = Family and Housing Law 2010;(3):7–11. (In Russ.)].
36. Тишкевич И.С. Квалификация преступлений против жизни. Минск: Изд-во МВШМ МВД СССР, 1971. 78 с. [Tishkevich I.S. Qualification of crimes against life. Minsk: PH of the MIA of the USSR, 1971. 78 p. (In Russ.)].
37. Кургузкина Е.Б. Убийство матерью новорожденного: природа, причины, предупреждение. Воронеж: Институт МВД России, 1999. 151 с. [Kurguzkina E.B. Mother's murder of a newborn: nature, causes, prevention. Voronezh: Institute of the MIA of Russia, 1999. 151 p. (In Russ.)].
38. Сэнт-Роз Ж. Право и жизнь. Вестник Московского университета. Серия 11. Право 2003;(6):56–69. [Saint-Rose J. Law and life. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 11. Pravo* = Bulletin of the Moscow University. Series 11. Law 2003;(6):56–69. (In Russ.)].
39. Mason & McCall Smith's Law and medical ethics. London, Edinburgh, Dublin: Butterworths, 1999. Pp. 125–37.
40. Moss K., Hughes R. Hart–Devlin revisited: law, morality and consent in parenthood. *Med Sci Law* 2011;51(2): 68–75. DOI: 10.1258/msl.2010.010214.

ORCID автора / ORCID of author

Н.А. Огнерубов / N.A. Ognerubov: <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>

Конфликт интересов. Автор заявляет 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: 19.08.2020. **Принята к публикации:** 22.09.2020.

Article submitted: 19.08.2020. **Accepted for publication:** 22.09.2020.

Лечение распространенных опухолей челюсти с одномоментной гемимандибулэктомией, реконструкцией нижней челюсти, артропластикой височно-нижнечелюстного сустава и ортопедической реабилитацией с применением зубных имплантатов

Ч.Р. Рагимов¹, А.А. Ахундов², Г.И. Гаджиева¹, Р.Ч. Рагимли³, Д.А. Сафаров², И.М. Фарзалиев¹

¹Азербайджанский медицинский университет; Азербайджанская Республика, AZ 1022 Баку, ул. Бакиханова, 23;

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

³Университет Хаджитепе; Турция, Анкара

Контакты: Давид Афатдинович Сафаров safarowd@mail.ru

Введение. Восстановление субтотальных и тотальных дефектов нижней челюсти после удаления опухолей является сложной задачей. «Золотым стандартом» считается как соблюдение радикализма при удалении опухолей, так и выполнение хирургической реконструкции и ортопедической реабилитации, посредством которой пациент возвращается к нормальной жизни. При этом реконструктивная операция заключается в восстановлении структуры нижней челюсти путем использования различных ауто-трансплантатов, а ортопедическая реабилитация проводится спустя определенное время (обычно <12 мес) с помощью съемных или несъемных ортопедических конструкций. Для несъемной конструкции необходима установка на трансплантат дентальных имплантатов, остеоинтеграция которых также занимает некоторое время. Однако в течение этого времени происходит существенная деформация мягкотканых структур.

Цель работы — оценка результатов хирургической реконструкции обширных дефектов нижней челюсти и ускоренной ортопедической реабилитации с применением дентальных имплантатов, при подготовке к которой проведено трехмерное планирование с помощью навигационных шаблонов.

Клиническое наблюдение. Больная, 49 лет, поступила с рецидивом амелобластомы, поражающим тело и ветвь нижней челюсти. В рамках предоперационного планирования виртуально проведены: резекция нижней челюсти с экзартикуляцией, изгибание реконструктивной титановой пластинки по контуру новой челюсти (определяемое функцией «зеркало» специальной компьютерной программы), размещение искусственного височно-нижнечелюстного сустава, определение участка малолберцевой кости для взятия трансплантата, его сегментирование и размещение на нем дентальных имплантатов, остеотомия трансплантата, перенос его в реципиентное ложе и фиксация реконструктивной титановой пластинкой. По данным предоперационного планирования были изготовлены индивидуализированные навигационные шаблоны как для сегментирования трансплантата, так и для позиционирования дентальных имплантатов. Хирургическое вмешательство заключалось в одноэтапном удалении рецидива опухоли с резекцией челюсти и экзартикуляцией головки височно-нижнечелюстного сустава, восстановлении челюсти свободным реваскуляризированным кожно-мышечно-костным лоскутом из малолберцевой кости, в которую одномоментно были установлены дентальные имплантаты, полном восстановлении височно-нижнечелюстного сустава комплексом из титанового имплантата суставного отростка и полипропиленового суставного ложа, фиксации трансплантата и сустава в реципиентной зоне заранее изогнутой по форме челюсти реконструктивной пластинкой, а также выполнено непосредственное протезирование с помощью несъемной ортопедической конструкции на дентальных имплантатах. Послеоперационный результат оценивали при клиническом осмотре и компьютерной томографии.

Существенных послеоперационных осложнений не наблюдалось. У пациентки восстановлены контуры лица, открывание рта свободное, отмечается окклюзия I класса и удовлетворительные характеристики акта жевания и речи. Послеоперационная компьютерная томография подтвердила адекватность установки дентальных имплантатов во вновь созданную нижнюю челюсть и правильность позиции искусственного сустава.

Заключение. При распространенных опухолях нижней челюсти одноэтапное проведение радикального хирургического вмешательства, восстановление структуры нижней челюсти и одновременная ортопедическая реабилитация позволяют предупредить возможные деформации мягких тканей лица и благодаря скорейшему восстановлению жизненно важных функций существенно улучшают качество жизни пациентов. Адекватность манипуляций обеспечивается виртуальным предоперационным планированием и изготовлением индивидуализированных хирургических навигационных шаблонов.

Ключевые слова: распространенные опухоли челюстей, виртуальное предоперационное планирование, одномоментная хирургическая реконструкция и ортопедическая реабилитация

Для цитирования: Рагимов Ч.Р., Ахундов А.А., Гаджиева Г.И. и др. Лечение распространенных опухолей челюсти с одномоментной гемимандибулэктомией, реконструкцией нижней челюсти, артропластикой височно-нижнечелюстного сустава и ортопедической реабилитацией с применением зубных имплантатов. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):97–110.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-97-110



Treatment of extensive tumors of the jaws by hemimandibulectomy with simultaneous reconstruction of the mandible, arthroplasty of temporomandibular joint, orthopedic rehabilitation supported by dental implants

C.R. Rahimov¹, A.A. Ahundov², G.I. Hajiyeva¹, R.Ch. Rahimli³, D.A. Safarov², I.M. Farzaliyev¹

¹Azerbaijan Medical University; 23 Bakikhanov St., Baku AZ 1022, Azerbaijan;

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

³Hacettepe University; Turkey, Ankara

Background. Reconstruction of subtotal and total defects of maxillofacial region after ablative tumor surgery is a challenging task of reconstructive surgery. The “golden rule” is maintaining of radicalism of ablative surgery as well as appropriate surgical reconstruction and prosthodontic rehabilitation, that allows patient return to normal life. Wherein reconstructive procedure is focusing on restoring of mandibular continuity by the means of different flaps and grafts, while prosthodontic rehabilitation is performing after some period of time (usually around year) by the means of removable and non-removable prosthodontic devices. Non-removable device requiring dental implants insertion into grafted material followed by period of osteointegration, that is requiring some time as well. However, within this period of time one could observe significant soft tissue deformity.

The objective is to improve the outcomes of surgical reconstruction of extensive defects of the mandible and to carry out rapid prosthodontic rehabilitation supported by dental implants by application of 3D preoperative planning and navigation devices.

Clinical case. Forty-nine years-old female patient with recurrent ameloblastoma, that affects vertical and horizontal ramus of the mandible. Within virtual preoperative planning one performed: resection of the mandible associated with exarticulation of condylar head, virtual plate bending according to contours of the mandible (that were determined by application of “mirror” function of virtual planning software), arthroplasty of temporomandibular joint, determination of donor site on fibula bone, osteotomy of fibula free flap, positioning of dental implants, transferring of composite flap and its fixation by reconstructive plate. According to acquiring data one performed fabrication of patient specific navigation guides for both fibula flap segmentation and dental implants positioning. Surgical procedure included single-step tumor ablation and exarticulation of condylar head, reconstruction of defect by the means of osseo-myo-cutaneous fibula free flap, that was pre-implanted by dental implants, total joint reconstruction by titanium condylar head and polypropylene fossa, fixation of the flap and condylar head in recipient site by the means of prebended reconstructive plate, as well as insertion of non-removable bridge prosthodontic device. Postoperative result was assessed clinically and radiologically.

No significant postoperative complications occurred. Restoration of facial contours, mouth opening, I class occlusion, as well as adequate meal and speech were detected. Postoperative radiological investigation revealed adequate positioning of dental implants within neo-mandible, as well as positioning of artificial joint.

Conclusion. In cases of extensive tumors of the jaws single-step ablative surgical procedure, reconstruction of missing anatomical structures of the jaws and simultaneous prosthodontic rehabilitation allows to prevent possible deformities of the soft tissues and due to rapid restoration of vital functions has great impact to quality of patient's life. Adequacy of performing procedures could be reached by implementation of virtual preoperative planning and fabrication of patient-specific surgical guides.

Key words: extensive tumors of the jaws, virtual preoperative planning, single-step surgical reconstruction and prosthodontic rehabilitation

For citation: Rahimov C.R., Ahundov A.A., Hajiyeva G.I. et al. Treatment of extensive tumors of the jaws by hemimandibulectomy with simultaneous reconstruction of the mandible, arthroplasty of temporomandibular joint, orthopedic rehabilitation supported by dental implants. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(3):97–110. (In Russ.).

Введение

Склонность современной онкологии к радикализму при хирургическом лечении распространенных опухолей челюстно-лицевой области приводит к образованию дефектов и деформаций, существенно ухудшающих качество жизни пациентов [1]. При этом нарушается не только эстетика лица, но и в той или иной степени жизненно важные функции, а также развиваются психологические нарушения [2]. Успехи реконструктивной хирургии последних лет позволяют устранять обширные дефекты мягких и опорных тканей этой области посредством применения локальных и перемещенных лоскутов на сосудистой ножке, свободных васкуляризированных и аваскулярных

аутооттрансплантатов, титановых реконструктивных пластин, сетчатых экранов [3–6].

При обширных дефектах челюстей применение свободных васкуляризированных аутооттрансплантатов из малоберцовой кости стало «золотым стандартом» [7]. Основная задача таких реконструктивных вмешательств заключается в восстановлении анатомии резецированной области с надежной фиксацией и правильной установкой аутооттрансплантата, а также создании подходящих условий для дальнейшего ортопедического лечения [8]. Ортопедическая реабилитация в этих случаях в основном состоит из нескольких этапов и завершается в течение 1 года. На этот период пациент лишен нормального питания, возможности свободно

общаться, что существенно сказывается на качестве жизни. Вместе с тем может отмечаться деформация мягких тканей, что создает для ортопедического лечения определенные трудности.

При анализе научной литературы мы обнаружили работы по ускорению лечения за счет заблаговременного приготовления трансплантата и ложа для имплантатов в донорской зоне на малолберцовой кости без пересечения перинеальной артерии, а также за счет транспортировки этого комплекса в реципиентную зону только после полной остеоинтеграции [7], установления дентальных имплантатов в реципиентной зоне на реваскуляризованный и остеоинтегрированный со здоровой костью аутоотрансплантат из малолберцовой кости с непосредственным протезированием на имплантатах [9] и, наконец, за счет проведения в ходе одной операции реконструкции челюсти с одновременной установкой имплантатов и ортопедической реабилитацией на имплантатах [10]. При этом сегментацию трансплантата и установление дентальных имплантатов проводили после пересечения перинеальной артерии и транспортировки в реципиентную зону.

Однако в научной литературе до сих пор не рассматривались случаи, когда после удаления распространенной опухоли нижней челюсти образовавшийся дефект в объеме тела и ветви с суставной головкой одноэтапно восстанавливали свободным васкуляризованным аутоотрансплантатом из малолберцовой кости, осуществив тотальную артропластику аллопластическими материалами (титановой суставной головкой и полимерной суставной ямкой), и проводили ортопедическую реабилитацию несъемной конструкцией на имплантатах.

В данной работе оцениваются результаты хирургической реконструкции обширных дефектов нижней челюсти и ускоренной ортопедической реабилитации с применением дентальных имплантатов, при подготовке к которой проведено трехмерное планирование с помощью навигационных шаблонов.

Рассматривается результат лечения пациентки с неоднократными рецидивами амелобластомы нижней челюсти. Неадекватность первичного вмешательства и агрессивность опухоли стали причиной того, что уже при первом обращении в нашу клинику (после двукратного кюретажа в поликлинических условиях) в 2011 г. была выявлена обширная опухоль, занимающая левую половину нижней челюсти. Предоперационная подготовка включала тщательное клиническое обследование, а также компьютерную томографию (КТ) (TOSHIBA Aquilion PRIME, Япония). Далее данные загружали в программы Materialise Mimic 10.01 и Materialise Mimic 17 Research (Бельгия), в которых проводили соответствующее виртуальное планирование, включая использование ранее разработанного нами метода виртуального

изгибания пластин [6]. При хирургическом вмешательстве была проведена резекция тела и ветви нижней челюсти с сохранением суставной головки, для восстановления целостности кости использовалась реконструктивные титановая пластинка («Конмет», Россия).

При повторном обращении в связи с рецидивом опухоли в 2015 г. проведена аналогичная предоперационная подготовка, включая виртуальное планирование. Полученные данные позволили изготовить навигационные шаблоны, используемые в последующем для установления дентальных имплантатов, остеотомии и сегментирования трансплантата малолберцовой кости для восстановления контуров резецированного участка челюсти. В качестве основы для навигационного шаблона использовался модифицированный нами стандартный набор для наружной фиксации переломов нижней челюсти (Grimm & Norton, Plainview, NY 11803–4506). Фотодокументацию осуществляли при помощи профессиональной зеркальной фотокамеры Nikon D800 (Япония).

Клиническое наблюдение

У пациентки Т.Н., 49 лет, при сборе анамнеза выявлено, что первые симптомы заболевания появились еще в 2005 г. после удаления 37-го и 38-го зубов. Спустя некоторое время в связи с появлением безболезненного новообразования в области удаленных зубов в стоматологической клинике по месту жительства была проведена «экскохлеация» образования. Тремя годами позже обнаружен рецидив образования, по поводу чего там же была проведена повторная «экскохлеация» без гистологической верификации. Уже через 2 года в связи с повторным рецидивом опухоли пациентка обратилась в нашу клинику. При клиническом осмотре отмечена асимметрия лица из-за плотного безболезненного образования, охватывающего левую половину нижней челюсти; открывание рта свободное, в полости рта видна припухлость, распространяющаяся по альвеолярному отростку от премоляров до ретромолярной области, слизистая оболочка сверху отечна (рис. 1).

При КТ выявлена объемная опухоль, поражающая нижнюю челюсть слева и разрушающая ее структуру, однако не затрагивающая головку левого височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) (рис. 2).

С учетом анамнеза, а также данных клинико-рентгенологического исследования было принято решение о проведении двухэтапного хирургического лечения. На 1-м этапе было запланировано проведение гемимандибулэктомии с сохранением головки левого ВНЧС и одномоментной реконструкцией дефекта при помощи титановой реконструктивной пластины; на 2-м этапе в случае отсутствия рецидива новообразования планировалось провести костную пластику в зоне дефекта нижней челюсти.



Рис. 1. Предоперационный клинический осмотр пациента: а, б — припухлость в области левой половины нижней челюсти; в — измененная слизистая оболочка в области альвеолярного отростка слева

Fig. 1. Preoperative clinical examination of the patient: а, б — swelling in the left part of the mandible; в — altered mucosa in the area of the alveolar process on the left



Рис. 2. Предоперационная компьютерная томография: а — аксиальный срез; б — фронтальный срез; в — сагиттальный срез. Разрушение нижней челюсти с сохранением целостности ее головки слева

Fig. 2. Preoperative computed tomography images: а — axial view; б — frontal view; в — sagittal view. Destructed mandible with an intact mandibular condyle on the left side

Предоперационное планирование. Данные КТ были импортированы в программы для виртуального моделирования, где проведена виртуальная резекция нижней челюсти, восстановление целостности нижней челюсти при помощи функции «зеркало», а также виртуальное изгибание реконструктивной пластины по описанному нами ранее протоколу «виртуального изгибания пластин» (рис. 3).

Техника реального изгибания реконструктивной пластины. На виртуальной модели пластины пронумерованы сегменты, отмечены места, где должны быть изгибы и градус поворота по вертикальной и горизонтальной оси, а также ротации по аксиальной оси. Все данные введены в протокол изгибания пластины. Подбирают соответствующую по длине и форме (угловую или прямую) стандартную реконструктивную пластину, в данном случае «Конмет» (2,7 мм), и изгибают по сегментам согласно разработанному протоколу.

Затем пластину стерилизовали и использовали для хирургической реконструкции (рис. 4).

Хирургическое вмешательство проводили под общей анестезией; использовали расширенный подчелюстной доступ. После визуализации проведена резекция челюсти

с отступом 1–2 см от видимых краев опухоли с сохранением левого ВНЧС. Для восстановления целостности челюсти установили заранее изогнутую реконструктивную пластину, которая не требовала дополнительной коррекции формы и размера (рис. 5).

При морфологическом исследовании выявлена фолликулярная амелобластома с атипичным течением без признаков малигнизации. В послеоперационном периоде серьезных осложнений не наблюдалось. Функциональный и косметический результат признан удовлетворительным (рис. 6).

Контуры лица восстановлены, открывание рта свободное, I класс окклюзии. При послеоперационной КТ констатирована адекватность формы, размера и расположения реконструктивной пластины данным виртуального планирования (рис. 7).

Больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией явиться через 6 мес для проведения 2-го этапа хирургической реконструкции в объеме костной пластики дефекта нижней челюсти. Однако контакт с больной был потерян, и последующее обращение в нашу клинику произошло спустя лишь 6 лет с жалобами на наличие опухоли в оперированной области.

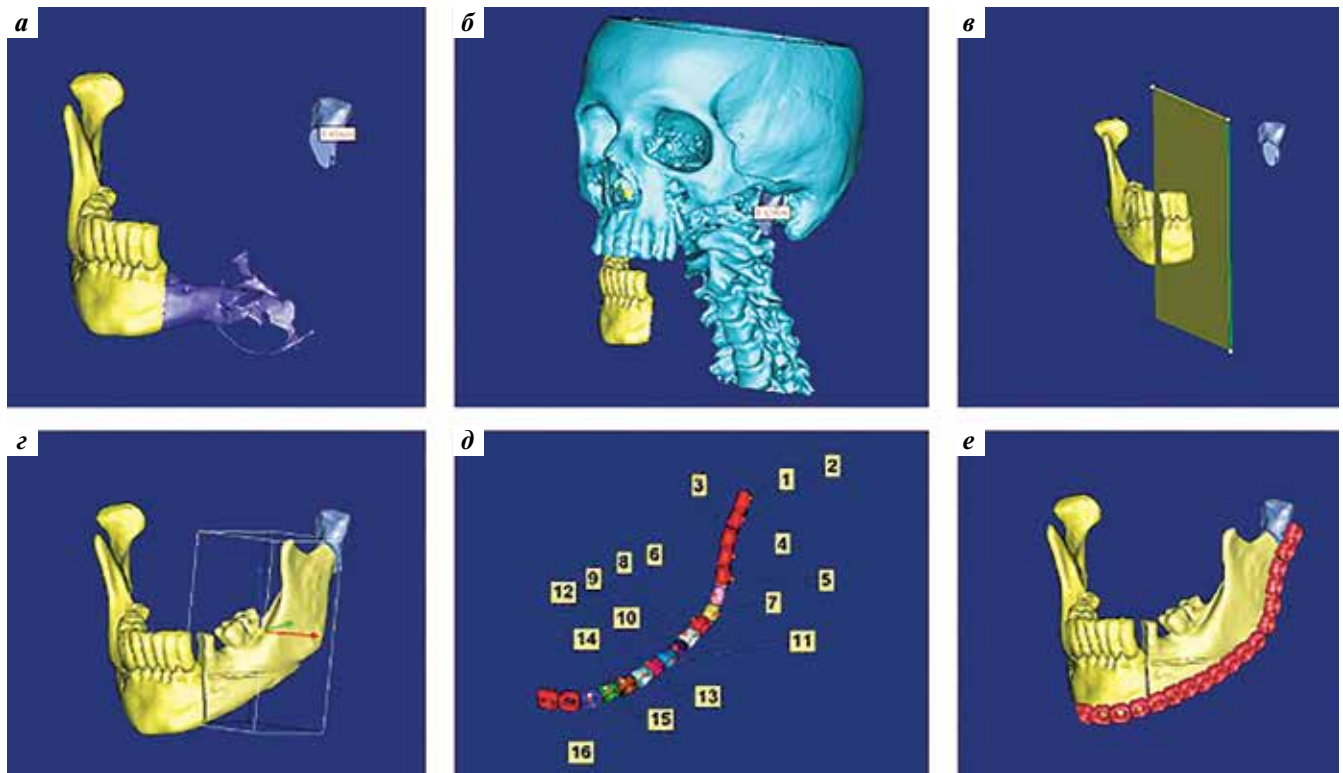


Рис. 3. Предоперационное виртуальное планирование: а — виртуальная резекция нижней челюсти; б — моделирование дефекта нижней челюсти; в — применение функции «зеркало»; г — виртуальное восстановление целостности нижней челюсти при помощи функции «зеркало»; д — сегментация, нумерация сегментов и виртуальное изгибание реконструктивной пластины; е — адаптация виртуальной реконструктивной пластины к виртуально восстановленному участку нижней челюсти

Fig. 3. Preoperative virtual planning: а — virtual mandibular resection; б — modeling of the mandibular defect; в — use of the mirror function; г — virtual restoration of mandibular integrity using the mirror function; д — segmentation, segment numbering, and virtual curving of the reconstruction plate; е — fitting of the virtual reconstruction plate to the virtually repaired portion of the mandible

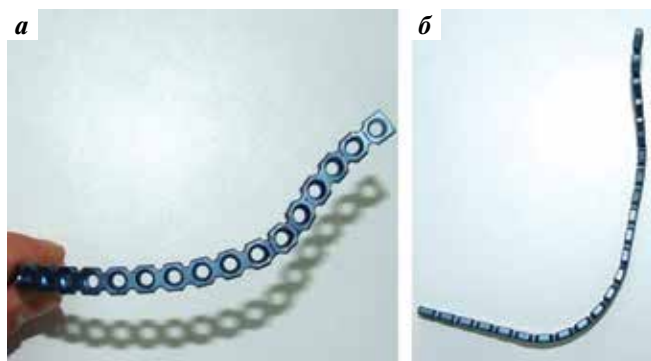


Рис. 4. Изгибание реальной реконструктивной пластины: а — вид в сагиттальной проекции; б — вид в аксиальной проекции

Fig. 4. Curving of the real reconstruction plate: а — sagittal view; б — axial view

На момент обращения наблюдалась асимметрия лица за счет западения мягких тканей на стороне резекции нижней челюсти. Кроме того, в ходе обследования полости рта были выявлены признаки рецидива заболевания (рис. 8).

При КТ выявлено наличие рецидива, а также дислокация головки левого ВНЧС и винта, крепящего реконструктивную пластину (рис. 9).

Консилиум в составе хирургов и стоматологов-ортопедов разработал план одномоментного восстановительного и реабилитационного лечения, который включал в себя нижеследующие этапы.

Виртуальное планирование операции. Для виртуального планирования использованы данные КТ-сканирования костей лицевого скелета и потенциального донорского участка — малоберцовой кости. Восстановление утраченных структур проводилось по принципу реконструкции от более стабильных анатомических структур к менее стабильным. Вначале проведена реконструкция левого ВНЧС при помощи адаптации виртуальной искусственной ямки и головки. При этом использовалась функция автоматического определения наименьшего расстояния между трехмерными объектами (рис. 10).

Далее при помощи функции «зеркало» проводили восстановление целостности нижней челюсти с целью определения контуров будущей реконструктивной пластины, изогнутой виртуально по разработанной нами методике. После получения окклюзионных слепков со здоровой верхней челюсти изготавливали несъемный мостовидный нижнечелюстной протез из акриловой смолы, который

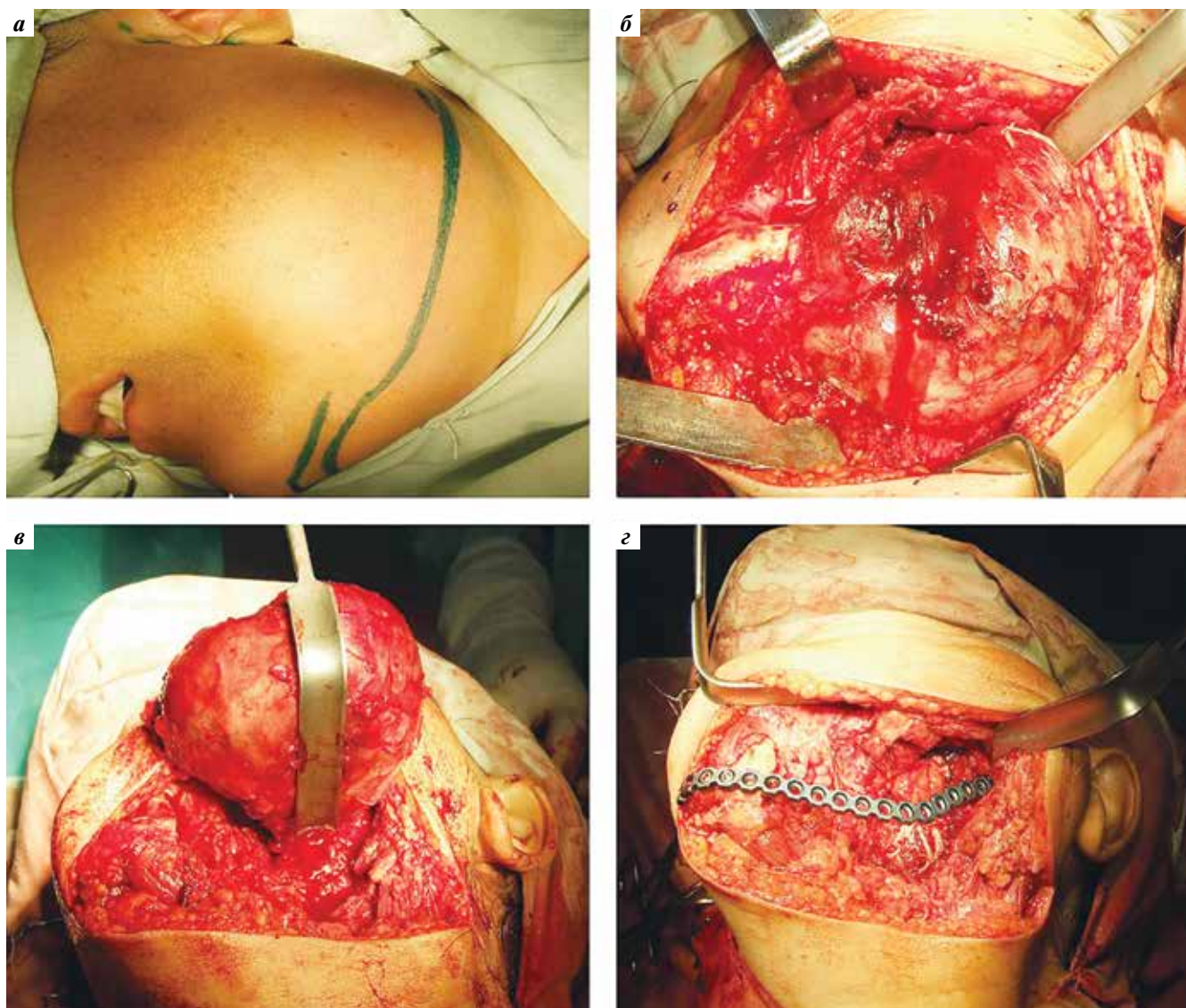


Рис. 5. Интраоперационные фотографии: а — хирургический доступ; б — визуализация опухоли; в — резекция нижней челюсти; г — установление заранее изогнутой реконструктивной пластины

Fig. 5. Intraoperative photos: а — surgical approach; б — tumor visualization; в — mandibular resection; г — installation of a pre-curved reconstruction plate



Рис. 6. Сравнение внешнего вида пациента при дооперационном (а, в) и послеоперационном (б, г) осмотре. Получен удовлетворительный функциональный и косметический результат

Fig. 6. Comparison of the patient's preoperative (а, в) and postoperative (б, г) appearance. Surgery ensured satisfactory functional and aesthetic result

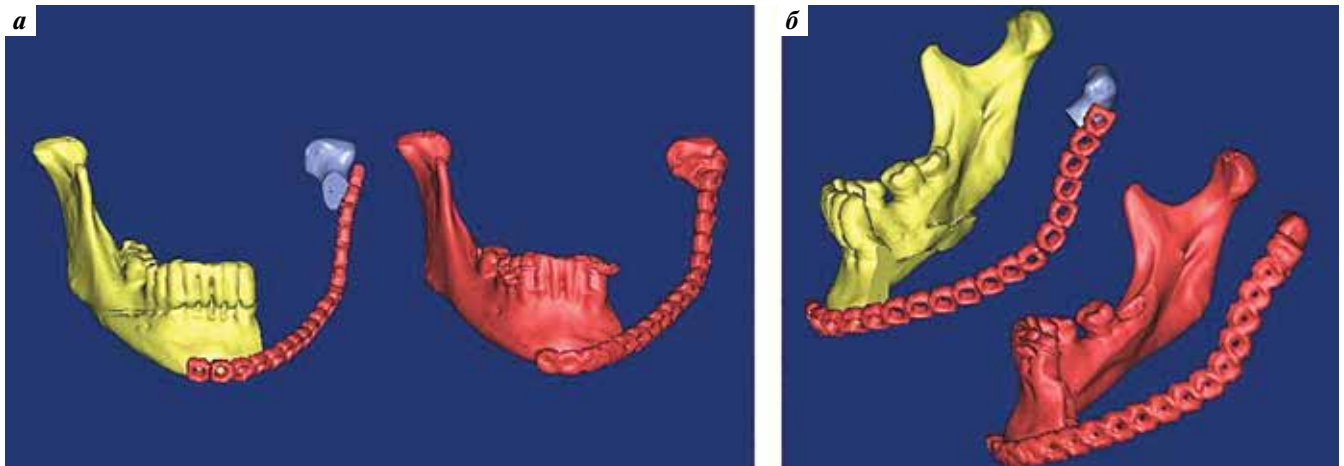


Рис. 7. Послеоперационная компьютерная томография, фронтальная (а) и сагиттальная (б) проекции. Контуры реконструктивной пластины (красное изображение) соответствуют запланированным (разноцветное изображение)

Fig. 7. Postoperative frontal (a) and sagittal (b) computed tomography images. Contours of the reconstruction plate (red image) match the planned ones (multi-colored image)



Рис. 8. Предоперационный клинический осмотр пациента через 6 лет после резекции нижней челюсти: а — асимметрия лица; б — западение мягких тканей на стороне поражения; в — наличие измененной слизистой оболочки на стороне поражения

Fig. 8. Preoperative clinical examination of the patient 6 years after mandibular resection: а — facial asymmetry; б — soft tissue depression at the affected side; в — altered mucosa at the affected side

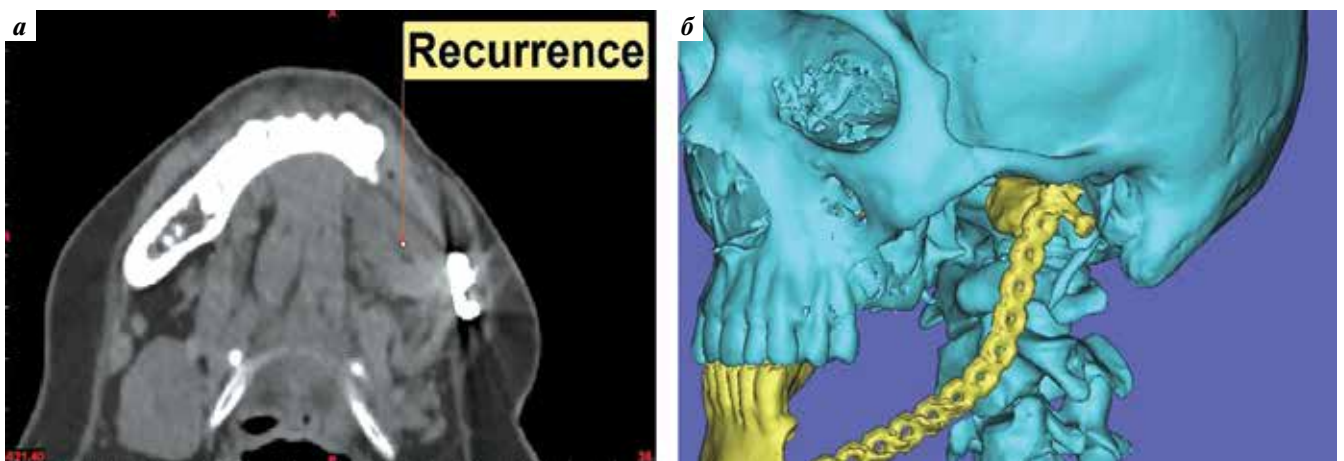


Рис. 9. Предоперационная компьютерная томография: а — аксиальный срез. Рецидив в мягких тканях околочелюстной области; б — трехмерная реконструкция. Смещение головки левого височно-нижнечелюстного сустава, а также фиксационного винта

Fig. 9. Preoperative computed tomography image: а — axial view. Recurrence in the soft tissues of the perimandibular area; б — 3D reconstruction. Displacement of the head of the left temporomandibular joint and of the fixing screw

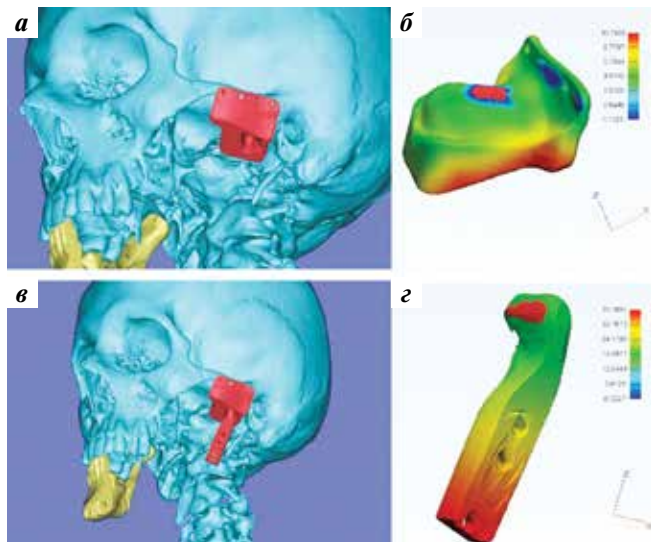


Рис. 10. Виртуальное восстановление левого височно-нижнечелюстного сустава: а — адаптация виртуальной искусственной суставной ямки; б — определение наименьшего расстояния между ямкой и основанием черепа; в — адаптация виртуальной искусственной головки; г — определение наименьшего расстояния между виртуальной искусственной головкой и искусственной суставной ямкой

Fig. 10. Virtual reconstruction of the left temporomandibular joint: а — fitting of the virtual artificial articular fossa; б — determining the shortest distance between the fossa and the skull base; в — fitting of the virtual artificial head; г — determining the shortest distance between the virtual artificial head and artificial articular fossa

затем устанавливали на жесткий каркас и сканировали в ходе КТ (рис. 11).

Далее виртуальный протез адаптировали в правильном окклюзионном соотношении к верхним зубам. Таким образом было определено направление будущих денальных имплантатов. В конечном итоге в соответствии с контурами виртуальной реконструктивной пластины и направлением денальных имплантатов было определено направление, уровень сегментации и количество сегментов будущего трансплантата малолберцовой кости (рис. 11).

Дополнительно рассчитывали длину, диаметр и угол установки каждого имплантата, а также объем мягкотканного компонента вокруг имплантата (рис. 12).

Технический этап. Создание навигационных шаблонов. Данные виртуального моделирования установки денальных имплантатов и линий остеотомии на малолберцовой кости были перенесены на навигационные шаблоны, приготовленные из стандартного набора для наружной фиксации переломов нижней челюсти (рис. 13).

При создании навигационного шаблона для установления денальных имплантатов виртуально определяли углы их направления в кости, настраивали направления втулок, через которые должен проходить пилотный бор, и затем определяли правильность навигационных шаблонов во время симуляции на реальной пластиковой матрице (рис. 14). При создании навигационного шаблона в целях остеотомии на трансплантате также настраивали

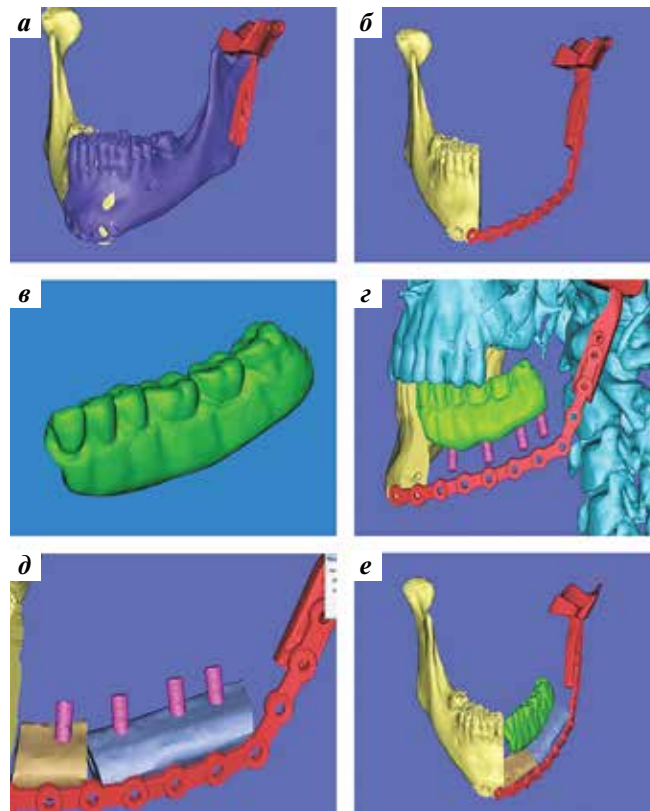


Рис. 11. Виртуальное планирование восстановления целостности нижней челюсти: а — использование функции «зеркало» для формирования контуров нижней челюсти; б — виртуальное изгибание реконструктивной пластины и адаптация последней к виртуальной искусственной головке; в — виртуальный акриловый мостовидный протез нижних зубов; г — адаптация виртуального мостовидного протеза в правильной окклюзии и определение направления виртуальных денальных имплантатов; д — адаптация виртуальных сегментов аутоотрансплантата малолберцовой кости в соответствии с изгибом виртуальной реконструктивной пластины и направлением виртуальных денальных имплантатов; е — окончательное определение взаимоотношений всех виртуальных компонентов

Fig. 11. Virtual planning of mandibular integrity restoration: а — use of the mirror function to form the mandibular contours; б — virtual curving of the reconstruction plate and its fitting to the virtual artificial head; в — virtual acrylic bridge to replace the lower teeth; г — fitting of the virtual bridge in the correct occlusion and determining the direction of virtual dental implants; д — fitting of the virtual segments of the fibular autologous graft in accordance with the curve of the virtual reconstruction plate and the direction of virtual dental implants; е — final assessment of the relationships between all virtual components

направления втулок, на этот раз для определения линий направления разрезов на малолберцовой кости, и затем определяли правильность навигационных шаблонов во время симуляции на реальной пластиковой матрице (рис. 14).

Навигационные шаблоны, акриловый протез и реконструктивную пластину отправляли на стерилизацию накануне операции.

Хирургический этап. После проведения трахеотомии под интратрахеальным обезболиванием с применением расширенного предушного, позадищелюстного и подчелюстного доступа визуализировано операционное поле.

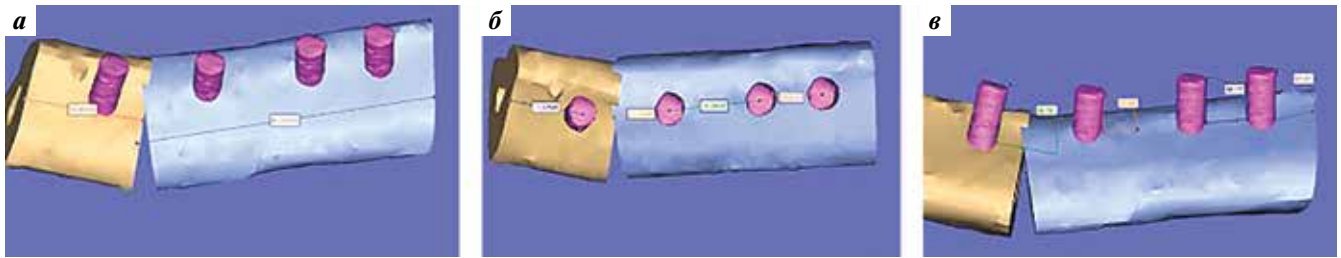


Рис. 12. Проведение виртуальных измерений: а — измерение длины виртуальных сегментов аутооттрансплантата; б — определение расстояний между имплантатами; в — определение направления денальных имплантатов

Fig. 12. Virtual measurements: a — measuring the length of virtual segments of the autologous graft; б — measuring the distance between implants; в — determining the direction of dental implants



Рис. 13. Стандартный набор для наружной фиксации переломов нижней челюсти

Fig. 13. Standard kit for external fixation of mandibular fractures

Проведено удаление рецидива образования и экзартикуляция головки левого ВНЧС (рис. 15). Далее создавали реципиентное ложе, выделяли верхнюю щитовидную артерию слева для создания микрососудистого анастомоза.

Одновременно другая команда хирургов выделяла малолберцовую кость. Навигационный шаблон для установления денальных имплантатов укрепляли на трансплантате до резекции малолберцовой кости. По направлению навигационных втулок установлены 4 денальных имплантата на всю высоту кости (диаметром 3,75 мм, длиной 11,5 мм) (рис. 16). Далее устанавливали 4 абатмента с целью проверки параллельности.

Навигационный шаблон для установки денальных имплантатов заменен навигационным шаблоном для определения линий остеотомии. По этим линиям рассечена

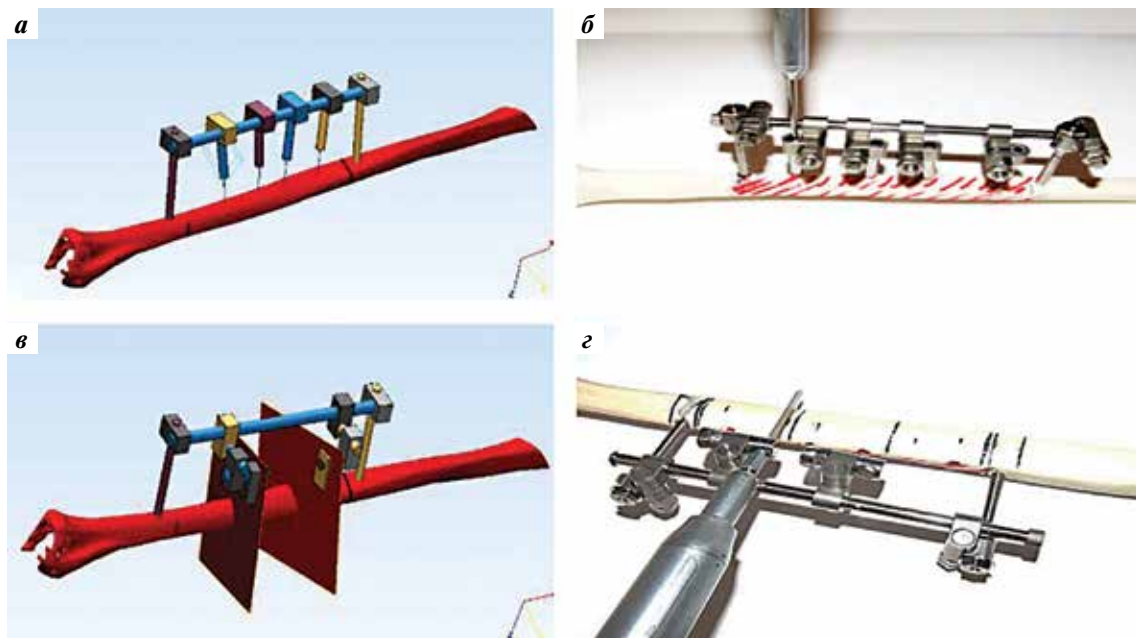


Рис. 14. Создание навигационных шаблонов: а — виртуальное определение углов установки денальных имплантатов, направлений втулок, через которые должен проходить пилотный бор; б — проведение контрольной симуляции на пластиковой матрице; в — виртуальное определение направления линий остеотомии, установки втулок, через которые должна проходить бор-пила; з — контрольная симуляция на пластиковой матрице

Fig. 14. Creation of navigational templates: a — virtual assessment of the angles of dental implant installation and the direction of the bushings through which the pilot drill should pass; б — simulation on a plastic matrix; в — virtual assessment of the direction of osteotomy lines and installation of bushings through which the drill should pass; з — simulation on a plastic matrix

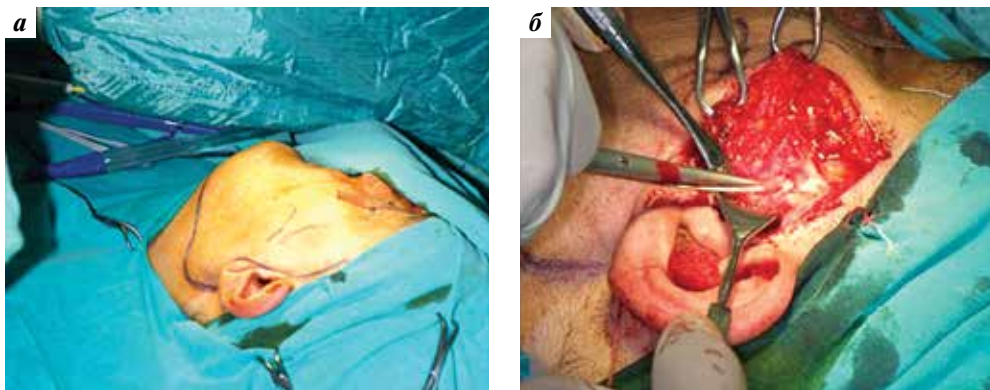


Рис. 15. Интраоперационные фотографии: а – хирургический доступ; б – экзартикуляция левого височно-нижнечелюстного сустава
Fig. 15. Intraoperative photos: a – surgical approach; б – exarticulation of the left temporomandibular joint

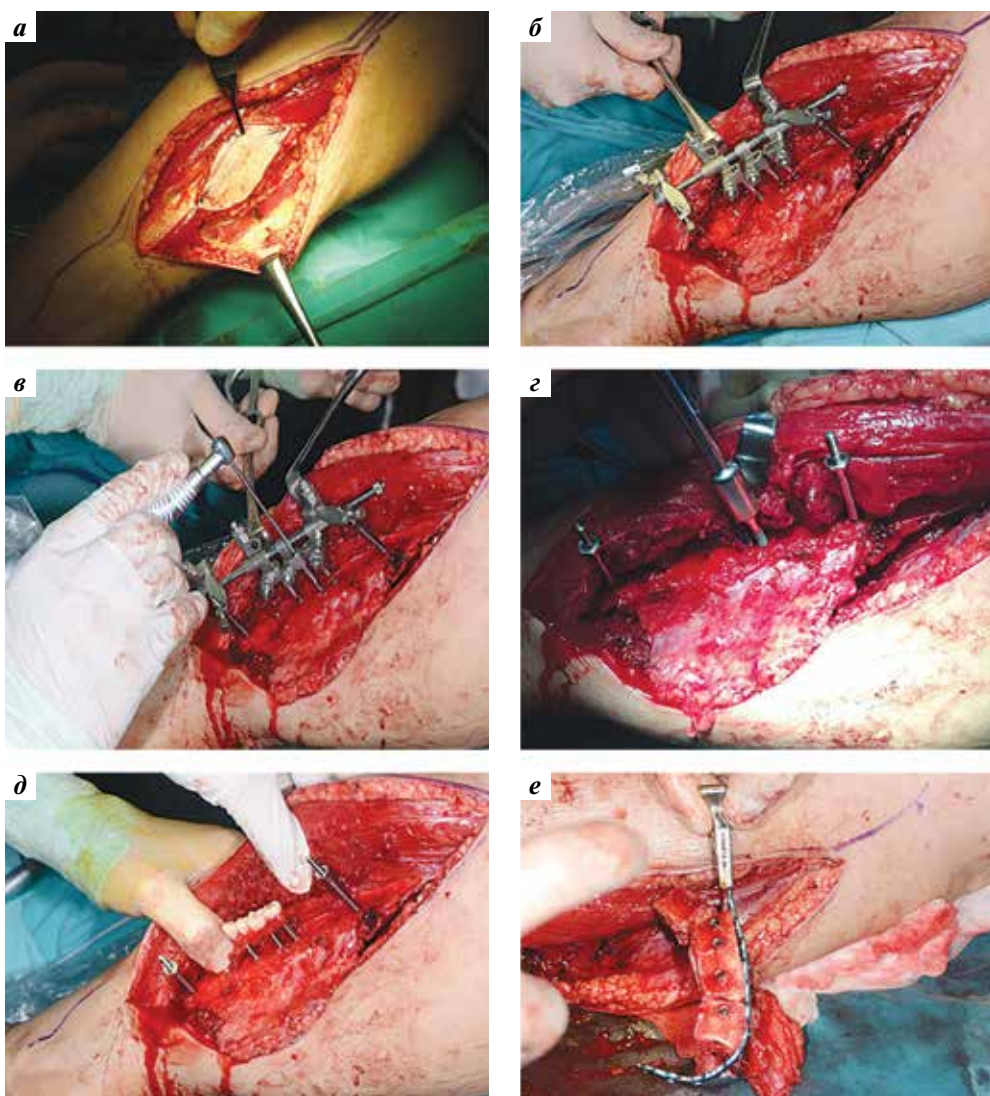


Рис. 16. Интраоперационные фотографии (донорская зона): а – хирургический доступ к малоберцовой кости; б – укрепление навигационного шаблона для установки зубных имплантов; в – пилотное бурение; г – установка зубных имплантов; д – проверка параллельности абатментов; е – сформированный комплексный трансплантат

Fig. 16. Intraoperative photos (donor site): a – surgical approach to the fibula; б – strengthening the navigation template for the installation of dental implants; в – pilot drilling; г – installation of dental implants; д – checking the parallelism of abutments; е – formed complex graft

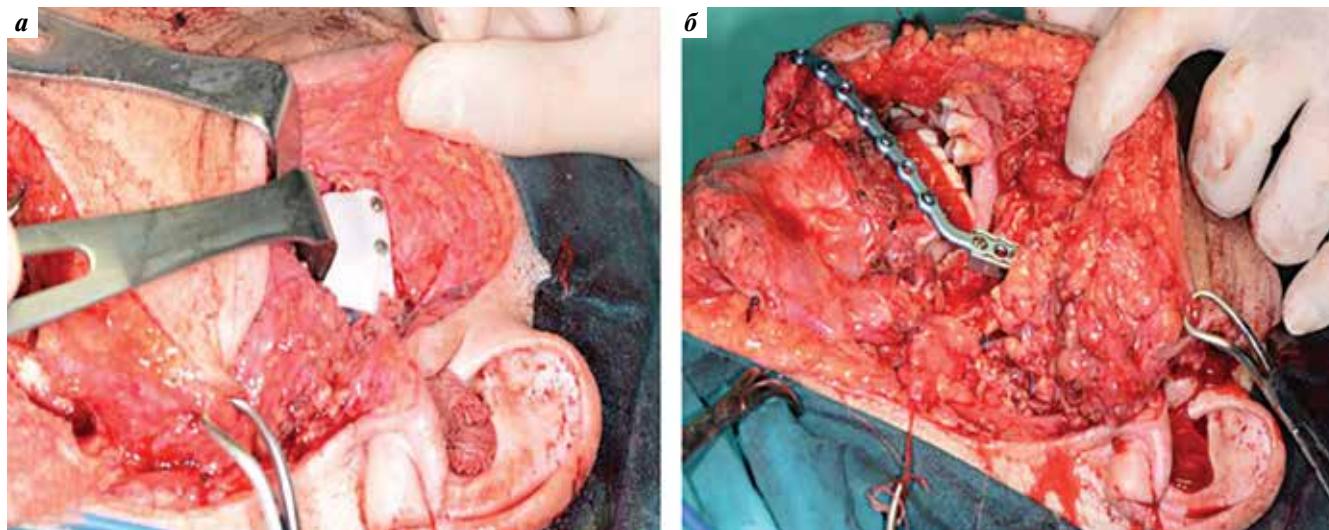


Рис. 17. Интраоперационные фотографии (донорская зона): а — формирование искусственной ямки височно-нижнечелюстного сустава; б — окончательная фиксация комплексного трансплантата и создание микрососудистого анастомоза

Fig. 17. Intraoperative photos (donor site): а — formation of the artificial fossa of the temporomandibular joint; б — final fixation of the complex graft and creation of microvascular anastomosis

только кортикальная пластинка кости в местах будущего изгибания трансплантата (рис. 16).

Далее выделен участок малоберцовой кости с прилегающим кожно-мышечным лоскутом и питающей этот участок перинеальной артерией и веной без их пересечения. Изгибание кожно-костно-мышечного трансплантата проведено по линиям навигационного распила (с надломом кости) по форме предоперационно изогнутой реконструктивной пластины; также к реконструктивной пластине крепили искусственную головку ВНЧС. Таким образом была полностью сформирована новая нижняя челюсть (рис. 16).

Отдельно первая бригада хирургов проводила фиксацию искусственной ямки ВНЧС в реципиентном ложе.

Трансплантат закреплен на пластине, и только после этого пересечены донорская артерия и вена. Костно-кожно-мышечный трансплантат перенесен на участок дефекта кости, зафиксирован к оставшейся челюстной кости и наложены микрососудистые анастомозы сосудистых ножек трансплантата с верхней щитовидной артерией и яремной веной (рис. 17). Таким образом, время ишемии кости после пересечения питающих трансплантат сосудов было сведено до минимума.

На кожном фрагменте трансплантата, который накрывал область установленных имплантатов, сделаны прорезы и установлены абатменты. Заранее изготовленный и стерилизованный мостовидный протез из акриловой смолы, установленный на жесткий каркас, был закреплен на абатментах. Ушивание операционных ран проведено послойно, при этом особое внимание уделено адаптации тканей вокруг абатментов. Больная выведена из наркоза с восстановленной структурой нижней челюсти и наличием несъемной ортопедической конструкции.

Послеоперационный период проходил без серьезных осложнений. Клинически отмечалось наличие адекватной окклюзии при смыкании челюстей и открывании рта (рис. 18).

При КТ подтверждено, что костный трансплантат, дентальные имплантаты и реконструктивная пластина расположены правильно по отношению к другим костям лицевого скелета.

Через 3 мес после проверки остеоинтеграции имплантатов была установлена окончательная керамическая ортопедическая конструкция.

Обсуждение

Ликвидация обширных дефектов челюстно-лицевой области — одна из наиболее сложных задач современной реконструктивной хирургии. Это объясняется сложностью анатомии и функций данной области, а также увеличением распространенности патологий, требующих обширных вмешательств на ней. Несмотря на то что наиболее частой причиной возникновения таких дефектов считаются травмы, радикализм современной онкохирургии также вносит значительный вклад. Чаще всего такие дефекты приводят к нарушению речи, приема пищи, а также эстетики и гармонии лица. С учетом современной концепции важности качества жизни онкологических пациентов восстановление подобных дефектов становится все более актуальным, особенно в свете многочисленных вопросов, связанных с реконструктивными вмешательствами и реабилитацией данного контингента больных.

Чаще всего пострезекционные дефекты реконструируют при помощи различных реваскуляризированных или аваскулярных лоскутов с последующей дентальной

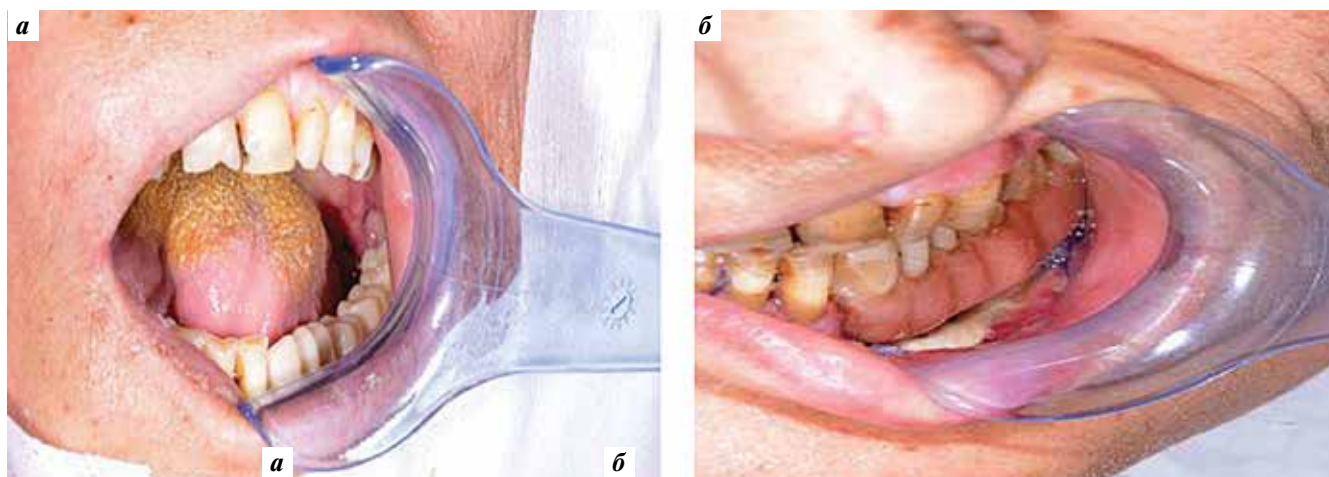


Рис. 18. Послеоперационный клинический осмотр пациента: а — физиологическое открывание рта; б — нормальная окклюзия

Fig. 18. Postoperative clinical examination of the patient: а — physiological mouth opening; б — normal occlusion

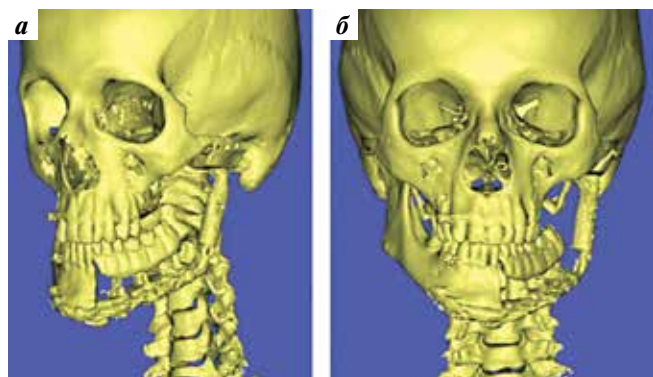


Рис. 19. Послеоперационная компьютерная томография, трехмерная реконструкция: а — адекватность взаиморасположения искусственной головки и ямки височно-нижнечелюстного сустава; б — адекватность контуров нижней челюсти

Fig. 19. Postoperative computed tomography images, 3D reconstruction: а — correctness of the positions of the artificial head and fossa; б — correctness of the mandibular contours

имплантацией и ортопедической реабилитацией по окончании процесса остеоинтеграции. При этом весь период реабилитации занимает 9–12 мес и может удлиниться при проведении адъювантной терапии, назначенной пациенту после хирургического вмешательства. С другой стороны, качество жизни пациента в этот период значительно страдает. Кроме того, происходит дополнительная деформация и контрактура мягких тканей, лишенных нормальной опоры.

Сравнительно недавно были опубликованы несколько научных трудов, посвященных ускоренной реабилитации данного контингента больных, сокращению сроков хирургической реконструкции и ортопедического лечения. В них описаны такие методы, как выделение свободного лоскута и формирование трансплантата до пересечения перинеальной артерии [9], установление дентальных имплантатов за несколько

месяцев до пересадки свободного реваскуляризированного аутоотрансплантата [11], установление дентальных имплантатов непосредственно после пересадки свободного реваскуляризированного аутоотрансплантата [12]. Однако все описанные методики требуют времени либо на интеграцию остеотомированных сегментов трансплантата, либо на интеграцию дентальных имплантатов, что может противоречить онкологическим принципам и затягивает процесс реабилитации. Другим немаловажным фактором является успешность всех этапов реконструктивно-восстановительных мероприятий, что делает выживаемость свободного лоскута, успешную интеграцию дентальных имплантатов и правильность позиционирования ортопедической конструкции ключевыми элементами. Несмотря на многочисленные исследования эффективности различных видов свободных лоскутов и протезирования на установленных в них дентальных имплантатах, мы не обнаружили данных о возможности установки дентальных имплантатов до забора лоскута с целью минимизации длительности ишемии кости в ложе дентальных имплантатов.

В настоящее время метод виртуального компьютерного моделирования позволяет хирургам и ортопедам разрабатывать более точный план лечения в более краткие сроки по сравнению с традиционными методами [10, 13, 14]. Такой подход имеет ряд преимуществ, так как окончательное решение может быть принято в кооперации с ортопедом, а дизайн конечной ортопедической конструкции может быть разработан на этапе планирования хирургической реконструкции. Этот метод позволяет создавать виртуальную трехмерную модель не только различных анатомических структур, таких как кости, мышцы или дыхательные пути, но и отдельных элементов ортопедической конструкции. Такие трехмерные данные могут быть проанализированы

в особых программных пакетах в виде трехмерной сетки с возможностью проведения необходимой коррекции [10, 15, 16]. Таким образом, восстановление дефектов челюстно-лицевой области может быть проведено виртуально до самого вмешательства при условии сохранения той же трехмерной геометрии.

На данном клиническом примере было продемонстрировано, что виртуальное планирование может значительно улучшить результаты реконструкции и реабилитации. Комбинация виртуального планирования, виртуального изгибания пластин и установления дентальных имплантатов с последующим изготовлением навигационных устройств для проведения остеотомии трансплантата и установки дентальных имплантатов могут в значительной степени улучшить послеоперационные результаты и сократить время, необходимое для реабилитации пациента. Применение навигационных устройств, изготовленных из набора для наружной фиксации, может значительно сократить длительность хирургического вмешательства и повысить точность установки дентальных имплантатов и остеотомии свободного лоскута малоберцовой кости. Кроме того, реконструктивная пластина может быть изогнута заранее по протоколу виртуального изгибания пластин, что делает ее как элементом для фиксации трансплантата, так и шаблоном для достижения наиболее анатомичной формы восстановленной нижней челюсти [6].

Следует отметить, что метод медицинского быстрого прототипирования в объеме применения стереолитографических моделей также может быть с успехом применен при планировании хирургической реконструкции и ортопедической реабилитации [6, 17–19]. С этой целью обычно изготавливают хирургические шаблоны в отдельности для изгибания пластин, сегментации костных блоков и установки дентальных имплантатов [20]. Изготовление одного только хирургического шаблона обходится в 200–500 евро и обычно занимает несколько дней. Использование же протокола виртуального планирования устраняет необходимость в создании пластиковых моделей и требует всего нескольких часов. Использование же многофункцио-

нального навигационного шаблона, изготовленного из стандартного набора для наружной фиксации переломов нижней челюсти, позволяет отказаться от изготовления многочисленных хирургических шаблонов. Это существенно снижает затраты на предоперационное планирование.

Таким образом, пациент, подвергнутый хирургическому удалению большей части нижней челюсти по поводу распространенного опухолевого процесса, благодаря вышеуказанной методике лечения одномоментно получил полную реконструкцию челюсти и ортопедическую реабилитацию, что непосредственно улучшило качество его жизни и обеспечило скорейшее восстановление трудоспособности.

Заключение

Предоперационное виртуальное моделирование позволяет заблаговременно получить более точное представление о создаваемом после резекции опухоли дефекте, изготовить навигационные хирургические шаблоны, которые используются для установления дентальных имплантатов и проведения остеотомии, заранее точно изогнуть титановую реконструктивную пластину, а также подобрать адекватную ортопедическую конструкцию. Применение заблаговременно изогнутой реконструктивной пластины сокращает общую длительность операции, что чрезвычайно важно при объемных хирургических вмешательствах, а исключение из этого процесса изготовления пластиковой модели уменьшает затраты на лечение.

Установка дентальных имплантатов в донорском ложе до остеотомии трансплантата и пересечения перинеальной артерии, т. е. тогда, когда в кости еще не была нарушена циркуляция крови, обеспечивает оптимальные условия для первичной их фиксации в кости.

Размещение ортопедической конструкции одноэтапно с хирургическим вмешательством позволяет обеспечить полноценную ортопедическую реабилитацию в раннем послеоперационном периоде: восстановление окклюзии, функции жевания, речи, эстетики лица.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Митрошенков П.Н. Реконструктивная хирургия тотальных и субтотальных дефектов верхней и средней зон лицевого скелета перфорированными экранами из титана и костными ауто трансплантатами. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 34. [Mitroshchenkov P.N. Reconstructive surgery of total and subtotal defects of the upper and middle zones of the facial skeleton with perforated titanium screens and bone autografts. Dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2007. P. 34. (In Russ.)].
2. Дударева А.П. Психические расстройства не психотического уровня у пациентов с приобретенными челюстно-лицевыми деформациями. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 45. [Dudareva A.P. Mental disorders of non-psychotic level in patients with acquired maxillofacial deformities. Dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2009. P. 45. (In Russ.)].
3. 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.)].

4. Leiggener C., Messo E., Thor A et al. A selective laser sintering guide for transferring a virtual plan to real time surgery in composite mandibular reconstruction with free fibula osseous flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:187–92.
5. Liu X.J., Gui L., Mao C. et al. Applying computer techniques in maxillofacial reconstruction using a fibula flap: a messenger and an evaluation method. *J Craniofac Surg* 2009;20(2):372–7. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31819b9443.
6. Rahimov C.R., Farzaliyev I.M. Virtual bending of titanium reconstructive plates for mandibular defect bridging: review of three clinical cases. *J Cranio-maxillofacial Trauma Reconstr* 2011;4(4):223–34. DOI: 10.1055/s-0031-1293523.
7. Mehta R.P., Deschler D.G. Mandibular reconstruction in 2004: an analysis of different techniques. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg* 2004;12(4):288–93.
8. Kokemueller H., Tavassol F., Ruecker M., Gellrich N.-C. A combined technique of computer-assisted surgery and microvascular tissue transfer. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(11):2398–406. DOI: 10.1016/j.joms.2007.12.030.
9. Nazerani S., Behnia H., Motamedi M.H.K. Experience with the prefabricated free fibula flap for reconstruction of maxillary and mandibular defects. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(2):260–4. DOI: 10.1016/j.joms.2007.06.675.
10. Rehabilitation of maxillary defects, in maxillofacial rehabilitation: prosthodontic and surgical management of cancer-related, acquired, and congenital defects of the head and neck. Ed. by J. Beumer, M.T. Marunick, S.J. Esposito. Illinois: Quintessence, 2011. Pp. 155–212.
11. Rohner D., Guijarro-Martínez R., Bucher P., Hammer B. Importance of patient-specific intraoperative guides in complex maxillofacial reconstruction. *J Cranio-maxillofac Surg* 2013;41(5):382–90. DOI: 10.1016/j.jcms.2012.10.021.
12. Zheng G., Su Y., Liao G. et al. Mandible reconstruction assisted by preoperative virtual surgical simulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113(5):604–11. DOI: 10.1016/j.tripleo.2011.05.016.
13. Salgueiro M.I., Stevens M.R. Experience with the use of prebent plates for the reconstruction of mandibular defects. *J Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 2010;3(4):201–8. DOI: 10.1055/s-0030-1268520.
14. Cohen A., Laviv A., Berman P. et al. Mandibular reconstruction using stereolithographic 3-dimensional printing modeling technology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(5):661–6. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.05.023.
15. Orentlicher G., Goldsmith D., Horowitz A. Applications of 3-dimensional virtual computerized tomography technology in oral and maxillofacial surgery: current therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(8):1933–59. DOI: 10.1016/j.joms.2010.03.013.
16. Bell B.R. Computer planning and intraoperative navigation in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(3):592–605. DOI: 10.1016/j.joms.2009.06.030.
17. Cunningham L.L., Madsen M.J., Peterson G. Stereolithographic modeling technology applied to tumor resection. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(6):873–8. DOI: 10.1016/j.joms.2005.02.027.
18. Zhou L., He L., Hongtao S. et al. Correction of hemifacial microsomia with the help of mirror imaging and a rapid prototyping technique: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47(6):486–8. DOI: 10.1016/j.bjoms.2009.05.001.
19. Fariña R., Plaza C., Martinovic G. New transference technique of position of mandibular reconstructing plates using stereolithographic models. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(11):2544–8. DOI: 10.1016/j.joms.2009.04.086.
20. Sannomiya E.K., Silva J.V.L., Brito A.A. et al. Surgical planning for resection of an ameloblastoma and reconstruction of the mandible using a selective laser sintering 3D biomodel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:e36–40. DOI: 10.1016/j.tripleo.2008.01.014.

Вклад авторов

Ч.Р. Рагимов, А.А. Ахундов, Г.И. Гаджиева, Р.Ч. Рагимли, Д.А. Сафаров, И.М. Фарзалиев: выполнение оперативного вмешательства, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

C.R. Rahimov, A.A. Ahundov, G.I. Hajiyeva, R.Ch. Rahimli, D.A. Safarov, I.M. Farzaliyev: performing operations, reviewing of publications on the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Ахундов / A.A. Ahundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>

Д.А. Сафаров / D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The work 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: 29.08.2020. Принята к публикации: 06.10.2020.

Article submitted: 29.08.2020. Accepted for publication: 06.10.2020.

Комбинированная иммунотаргетная терапия ниволумабом и цетуксимабом: новые возможности в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи

А.М. Мудунов^{1,2}, А.В. Игнатова^{2,3}, А.С. Морозова⁴, С.О. Подвязников², 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;

⁴АО «Группа компаний «Медси», Клиническая больница в Отрадном №1; Россия, Московская обл., Красногорский район, Пятницкое шоссе, 6-й км

Контакты: Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование головы и шеи и одна из самых частых причин летальных исходов среди других онкологических заболеваний. Более чем у 50 % пациентов после лечения развиваются рецидивы.

Цетуксимаб известен как первый таргетный препарат при ПРГШ, который применяется в качестве альтернативы при непереносимости препаратов платины и обладает способностью индуцировать иммунный противоопухолевый ответ. Ниволумаб — ингибитор контрольных точек иммунного ответа, моноклональное антитело к рецептору PD-1. По данным исследования CheckMate-141, применение ниволумаба значительно улучшает общую выживаемость у пациентов с рефрактерным рецидивным или метастатическим ПРГШ по сравнению со стандартной химиотерапией. Согласно промежуточным результатам II фазы исследования эффективности комбинации цетуксимаба и ниволумаба у пациентов с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ данная комбинация характеризуется хорошей переносимостью, а наилучшие результаты достигнуты у пациентов, ранее не получавших ингибиторы контрольных точек. Мы применяли данную схему терапии у 6 пациентов с рецидивным или метастатическим ПРГШ. У 5 пациентов получен продолжительный (12 мес) частичный ответ на терапию, у 1 зарегистрировано прогрессирование; острых побочных эффектов не отмечено. По поводу неоперабельного рецидивного ПРГШ пациенты получали ингибиторы контрольных точек. Цетуксимаб добавляли к терапии ниволумабом после доказанного прогрессирования (по данным компьютерной и позитронной эмиссионной томографии).

В данной статье мы представляем клинический случай успешного проведения иммунотаргетной терапии ниволумабом и цетуксимабом при неоперабельном рецидивном ПРГШ. Отмечена хорошая переносимость данной комбинации; серьезных побочных реакций не выявлено.

Очевидно, необходимы дальнейшие исследования предикторов ответа на иммунотерапию, а также эффективности комбинации иммунотерапии и таргетной терапии у пациентов с ПРГШ.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, таргетная терапия, ингибиторы контрольных точек, химиотерапия, ниволумаб, цетуксимаб

Для цитирования: Мудунов А.М., Игнатова А.В., Морозова А.С. и др. Комбинированная иммунотаргетная терапия ниволумабом и цетуксимабом: новые возможности в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):111–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-111-117



Combination of concurrent targeted and immune-therapy with nivolumab and cetuximab: new perspectives for squamous cell carcinoma treatment

A.M. Mudunov^{1,2}, A.V. Ignatova^{2,3}, A.S. Morozova⁴, S.O. Podvyaznikov², Yu. V. Alymov¹

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

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;

⁴MEDSI Group of companies, Otradnoye clinical hospital No. 1; 6th km Pyatnitskoye Hwy, Krasnogorsky District, Moscow Region, Russia

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the most common cancer among head and neck malignancies and causes of cancer death. More than 50 % of patients have relapses within first 3 years after treatment, with median survival less than 6 months. Cetuximab

is the first targeted agent for HNSCC, is considered as alternative regiment in case of intolerance to platinum-based chemotherapy, and also can activate an antigenspecific T-cell immunity in head and neck cancer patients. Nivolumab is a check-point inhibitor, that improves overall survival of patients with advanced recurrent/metastatic HNSCC, due to the CheckMate-141 study results.

The results of phase II study concurrent cetuximab and nivolumab in patients with recurrent and/or metastatic HNSCC showed a benefit for patients without prior check-point inhibitor exposure and overall well tolerated. Thus, we have 6 cases of HNSCC, treated with combination of nivolumab and cetuximab, resulted in durable (12 months) partial response or stabilization without severe adverse events. In our study, all 6 patients had prior check-point inhibitor exposure with nivolumab. Cetuximab was added to a treatment protocol after evidence-based progression during check-point inhibitor therapy. We demonstrate a case report of recurrent locally advanced HNSCC, treated with combination of nivolumab and cetuximab and resulted in stabilization. Only 1 patient had a progression after concurrent targeted and immune-therapy with nivolumab and cetuximab. New combination was well tolerated without severe adverse events. To our opinion, first results are challenging and we believe in great perspectives of comprehensive molecular profiling and combination of targeted and immune-therapy for better results.

Key words: head and neck squamous cell carcinoma, targeted therapy, check-point inhibitor, chemotherapy, nivolumab, cetuximab

For citation: Mudunov A. M., Ignatova A. V., Morozova A. S. et al. Combination of concurrent targeted and immune-therapy with nivolumab and cetuximab: new perspectives for squamous cell carcinoma treatment. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(3):111–7. (In Russ.).

Введение

Злокачественные опухоли головы и шеи в 90 % случаев представлены плоскоклеточным раком. Согласно статистическим данным, в России в 2019 г. на поздних стадиях (III–IV) первично диагностированы 62,8 % случаев плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и 84,8 % случаев рака глотки (рото-, носо-, гортаноглотки). Более 60 % больных на момент постановки диагноза имели регионарные метастазы [1].

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) — одна из самых распространенных причин летальных исходов среди всех онкологических заболеваний. Более чем у 50 % пациентов с ПРГШ развиваются рецидивы, преимущественно в течение 3 лет после лечения [2–4].

Медиана выживаемости пациентов с рецидивами, возникшими в течение 6 мес после химиотерапии 1-й или 2-й линии с применением платиносодержащих препаратов, не превышает 6 мес [5]. С развитием таргетной терапии в лекарственном лечении ПРГШ появился таргетный препарат цетуксимаб, который в настоящее время является препаратом выбора в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины или в монорежиме при неэффективности или непереносимости предшествующей платиносодержащей химиотерапии.

Плоскоклеточный рак потенцирует иммуносупрессию за счет различных механизмов, в том числе за счет изменения лимфоцитарного гомеостаза (преимущественно снижения уровней CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- и Т-лимфоцитов) [6].

В последние годы активно изучается феномен «ускользания» опухоли от иммунного ответа, что связано с гиперэкспрессией рецепторов программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death 1, PD-1) [7–9].

Как известно, при ПРГШ в 45–80 % случаев наблюдается гиперэкспрессия лигандов рецептора PD-1 (PD-L1) по сравнению со здоровыми тканями; данный

показатель увеличивается в ходе противоопухолевого лечения (химио- и лучевой терапии) и сохраняется в течение года после его завершения [10, 11].

В 2017 г. в рамках ежегодной конференции Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology) были представлены результаты исследования CheckMate-141, в котором оценивалась эффективность ниволумаба (моноклонального антитела к рецептору PD-1) у пациентов с рефрактерным рецидивным или метастатическим ПРГШ [12]. Однолетняя общая выживаемость была значительно выше в группе ниволумаба в сравнении с группой стандартной химиотерапии — 39,2 % против 15,4 %. Частота объективных ответов составила 19,2 % в группе ниволумаба по сравнению с 11,5 % в группе стандартной терапии [12]. Продemonстрировано увеличение медианы продолжительности ответа на терапию в 2 раза по сравнению с этим показателем при стандартной терапии. Медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группах практически не зависела от уровня экспрессии PD-L1 и инфицированности вирусом папилломы человека (2,0 и 2,3 мес соответственно). Терапия ингибитором контрольных точек ниволумабом характеризовалась хорошей переносимостью, отмечена меньшая частота побочных явлений III–IV степени по сравнению с таковой при стандартной терапии (13,1 % против 35,1 %) [13].

Цетуксимаб в качестве блокатора рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor) также может индуцировать иммунный противоопухолевый ответ за счет снижения экспрессии PD-L1 в клетках опухоли, что ассоциировано при ПРГШ с предшествующей гиперсекрецией интерферона-γ [14, 15].

Многие ученые высказывали мнение о возможном синергизме действия цетуксимаба и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Результаты исследования CheckMate-141 диктуют необходимость

дальнейшего изучения эффективности этой комбинации. Особый интерес представляет применение данной комбинации при ПРГШ, не ассоциированном с вирусом папилломы человека, с высокой иммуногенностью, которая обусловлена высоким уровнем мутационной нагрузки.

В 2020 г. в рамках ежегодной конференции Американского общества клинических онкологов были представлены промежуточные результаты II фазы исследования эффективности комбинации цетуксимаба и ниволумаба при рецидивном и/или метастатическом ПРГШ [16].

В рамках исследования оценивали 1-летнюю общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у 45 пациентов, которые получали цетуксимаб в дозе 500 мг/м² и ниволумаб в дозе 240 мг/м² в 1-й и 15-й день, длительность циклов составляла 28 дней. У 22 % пациентов первичный очаг локализовался в полости рта, у 53 % — в ротоглотке, у 7 % — в гортаноглотке, у 13 % — в гортани, у 4 % пациентов первичный очаг не выявлен.

У 33 (73 %) пациентов выявлена экспрессия p16, у 30 (67 %) имелись данные о CPS-статусе. До включения в исследование химиотерапия проведена у 42 (93 %), не проводилась у 3 (7 %) пациентов, лучевая терапия проведена у 38 (84 %), не проводилась у 7 (16 %), ингибиторы контрольных точек получали 23 (51 %), не получали 22 (49 %). Побочными эффектами III степени тяжести были слабость у 6 (13 %) и акнеподобная сыпь у 2 (4,4 %). У 1 (2,2 %) пациента наблюдался побочный эффект IV степени тяжести — инфузионная реакция на цетуксимаб.

Согласно полученным результатам, 1-летняя общая выживаемость (отношение рисков 0,5, 95 % доверительный интервал 0,22–1,14, $p = 0,09$) и выживаемость без прогрессирования (отношение рисков 0,49, 95 % доверительный интервал 0,25–0,97, $p = 0,04$) были выше в группе пациентов, которые ранее не получали ингибиторы контрольных точек (см. таблицу) [16].

Промежуточные результаты применения комбинации цетуксимаба и ниволумаба (в конкурентном режиме) у пациентов с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (исследование II фазы [16])

Interim results of using a combination of cetuximab and nivolumab (competitive regimen) in patients with recurrent and/or metastatic squamous-cell head and neck carcinoma (phase II trial [16])

Группа пациентов Patient group	1-летняя выживаемость без прогрессирования, % 1-year progression-free survival rate, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	1-летняя общая выживаемость, % 1-year overall survival rate, %	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months
Все (n = 45) All (n = 45)	19	3,4	44	11,5
Прошедшие терапию ингибиторами контрольных точек до включения в данное исследование (n = 23) Received therapy with checkpoint inhibitors before being enrolled in this study (n = 23)	9	3,1	29	9,7
Не проходившие терапию ингибиторами контрольных точек до включения в данное исследование (n = 22) Did not receive therapy with checkpoint inhibitors before being enrolled in this study (n = 22)	32	6,0	60	13,3
Пациенты с экспрессией PD-L1 и CPS <20 (n = 11) Patients with PD-L1 CPS <20 (n = 11)	0	2,1	69	13,3
Пациенты с экспрессией PD-L1 и CPS ≥20 (n = 19) Patients with PD-L1 CPS ≥20 (n = 19)	29	5,2	40	11,5
Пациенты с неизвестным уровнем CPS (n = 15) Patients with unknown CPS (n = 15)	17	3,6	36	8,6
Пациенты с экспрессией p16 (n = 22) Patients with p16 expression (n = 22)	11	3,1	37	9,7
Пациенты с отсутствием экспрессии p16 (n = 11) Patients with no p16 expression (n = 11)	9	3,1	55	12,6
Пациенты с неизвестным статусом экспрессии p16 (n = 12) Patients with unknown p16 expression status (n = 12)	48	7,9	47	11,5

Ожидается, что комбинация цетуксимаба и ниволумаба, с учетом хорошей переносимости, может быть эффективной у пациентов, ранее не получавших ингибиторы контрольных точек.

С учетом данных о способности цетуксимаба индуцировать иммунный противоопухолевый ответ благодаря снижению экспрессии PD-L1 в клетках опухоли мы также обратили внимание на возможность комбинированной иммунотаргетной терапии ниволумабом и цетуксимабом. Данную комбинацию препаратов мы применили у 6 пациентов с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ. У 2 пациентов первичная опухоль локализовалась в полости рта, у 3 — в ротоглотке, у 1 — в гортани. Экспрессия p16 и CPS-статус не определялись. До назначения иммунотаргетной терапии проведено комплексное лечение всех пациентов: хирургическое, лучевое и полихимиотерапия. Все пациенты по поводу прогрессирования получили ингибиторы контрольных точек (ниволумаб в дозе 3 мг/кг) до начала терапии цетуксимабом. У 5 пациентов после добавления 8 курсов цетуксимаба получен частичный ответ на лечение или наблюдалась стабилизация опухолевого процесса, у 1 пациента зарегистрировано прогрессирование, потребовавшее перевода на паллиативную химиотерапию.

Приводим клинический пример успешного применения комбинированной иммунотаргетной терапии ниволумабом и цетуксимабом.

Клиническое наблюдение

Пациентке 39 лет в мае 2018 г. была выполнена расширенная биопсия нижней челюсти по поводу опухолевого образования. По данным гистологического исследования верифицирован плоскоклеточный рак. Пациентка обратилась для консультации в Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, где в сентябре 2018 г. выполнена сегментарная резекция нижней челюсти слева, резекция тканей дна полости рта, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева, замещение дефекта костно-мышечным малоберцовым аутотрансплантатом на микрососудистых анастомозах. При гистологическом исследовании выявлен плоскоклеточный рак с раковыми эмболами в просвете сосудов, метастазы опухоли в 2 лимфатических узлах. Процесс соответствовал IVa стадии (pT4aN0M0). В послеоперационном периоде с октября по декабрь 2018 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза 64 Гр) в конкурентном режиме на фоне внутривенного введения цисплатина.

В январе 2019 г. у пациентки появились жалобы на постоянные болевые ощущения в послеоперационной области и тризм. При компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием кнутри от малоберцового трансплантата визуализирована рецидивная опухоль размерами 3,3 × 2,6 × 4,0 см (рис. 1).

По поводу рецидива начиная с февраля 2019 г. проведено 3 курса полихимиотерапии по схеме DCF. При контрольном осмотре в апреле 2019 г. установлено, что у пациентки сохранялись выраженный болевой синдром и тризм, при КТ визуализирован распад центральных отделов рецидивной опухоли с увеличением ее размеров до 4,0 × 3,9 × 4,5 см (ранее 3,3 × 2,6 × 4,0 см), опухоль распространялась на клетчатку подвисочной и крылонебной ямки слева с инфильтрацией крыловидных мышц. Определено увеличение ретрофарингеального лимфатического узла до 1,6 × 1,3 см. Констатировано прогрессирование заболевания, опухолевый процесс расценен как неоперабельный. С учетом данных о неэффективности ранее проведенной платиносодержащей терапии пациентке назначен ниволумаб в дозе 3 мг/кг в 1-й день цикла длительностью 14 дней (т. е. 1 раз в 2 нед).



Рис. 1. Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием до начала лечения рецидива плоскоклеточного рака (январь 2019 г.)

Fig. 1. Contrast-enhanced computer tomography image of the head before treatment initiation for recurrent of squamous-cell carcinoma (January 2019)



Рис. 2. Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием (а, б) и внешний вид пациентки (в) после 6 курсов терапии ниволумабом (август 2019 г.)

Fig. 2. Contrast-enhanced computer tomography images of the head (a, b) and patient's appearance (c) after 6 courses of nivolumab (August 2019)

При контрольном обследовании в августе 2019 г. после 6 курсов терапии ниволумабом у пациентки наблюдалась выраженная общая слабость и болевой синдром, кахексия, астения, дисфагия, нутритивная недостаточность со стремительной потерей веса, в связи с чем была наложена гастростома. При осмотре выявлен выраженный отек и инфильтрация мягких тканей лица, губ, подбородочной и подчелюстной области слева, языка, полости рта, тризм I–II степени. По данным КТ динамика была неоднозначной: на месте рецидивной опухоли визуализирована преимущественно зона распада, мягкотканый компонент размером до $2,5 \times 1,7$ см определен только в подвисочной ямке (ранее на этом уровне размеры рецидивной опухоли составляли $2,8 \times 2,0$ см). Увеличилась площадь инфильтрации (она распространилась на клетчатку подвисочной и крылонебной ямки слева, крыловидные мышцы). Размеры ретрофарингеального лимфатического узла слева также увеличились с $1,6 \times 1,3 \times 2,4$ до $2,0 \times 1,5 \times 4,0$ см (рис. 2).

С целью усиления противоопухолевого ответа в ноябре 2019 г. пациентке в конкурентном режиме добавлен цетуксимаб в дозе 250 мг/м^2 еженедельно на фоне введения ниволумаба по прежней схеме. По данным контрольного КТ от января 2020 г. после 8 введений цетуксимаба отмечена положительная динамика, площадь опухолевой инфильтрации вдоль стенок трансплантата значительно уменьшилась (рис. 3).

С учетом достигнутого эффекта пациентка переведена на монотерапию ниволумабом. При контрольной КТ в феврале 2020 г. выявлена отрицательная динамика: увеличение опухолевых узлов, однако отмечено снижение их васкуляризации. При позитронной эмиссионной томографии получены данные о наличии активной опухолевой ткани в зоне резекции нижней челюсти с указанным распространением в ретрофарингеальные лимфатические узлы слева (рис. 4).

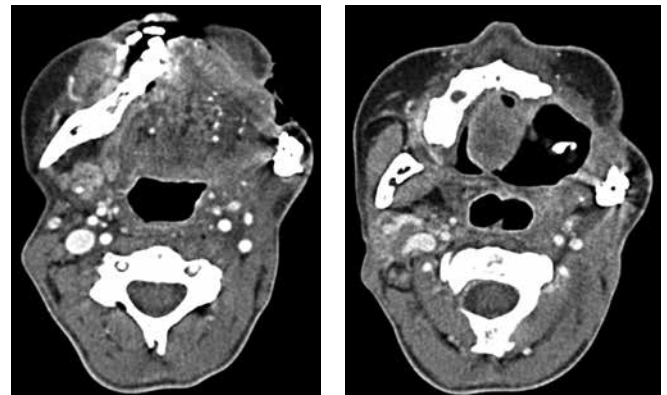


Рис. 3. Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием. Положительная динамика после 8 курсов терапии цетуксимабом на фоне терапии ниволумабом (январь 2020 г.)

Fig. 3. Contrast-enhanced computer tomography image of the head. Positive dynamics after 8 courses of cetuximab given in addition to nivolumab (January 2020)

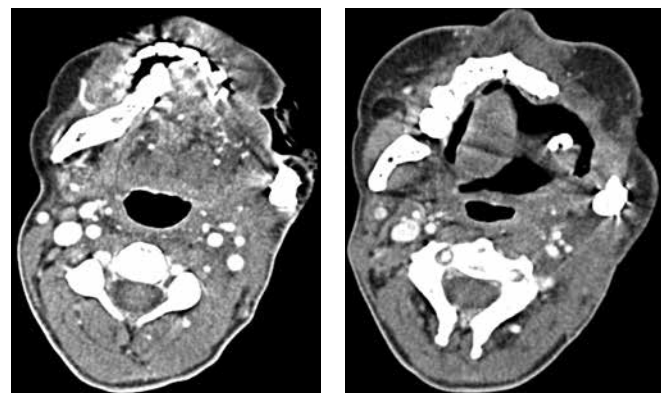


Рис. 4. Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием. Отрицательная динамика после перевода на монотерапию ниволумабом (февраль 2020 г.)

Fig. 4. Contrast-enhanced computer tomography image of the head. Negative dynamics after switching to nivolumab monotherapy (February 2020)

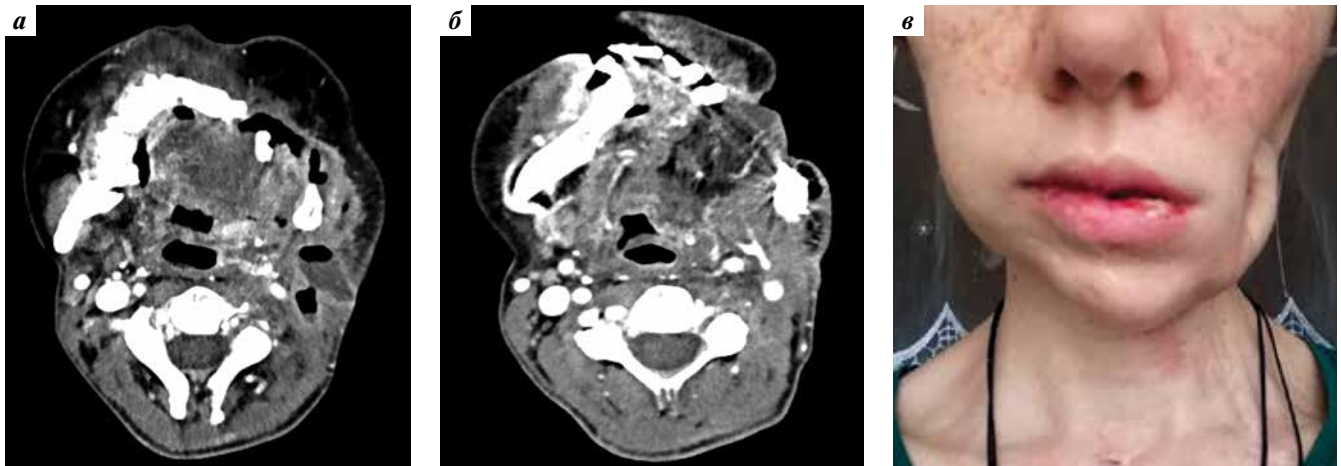


Рис. 5. Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием (а, б) и внешний вид пациентки (в) после завершения комбинированной терапии (34 курса ниволумаба и 32 курса цетуксимаба). Стабилизация опухолевого процесса (сентябрь 2020 г.)

Fig. 5. Contrast-enhanced computer tomography images of the head (a, b) and patient's appearance (в) after completion of combination therapy (34 courses of nivolumab and 32 courses of cetuximab). Stable disease (September 2020)

С учетом отрицательной динамики решено возобновить введение цетуксимаба в прежних дозах.

При контрольном обследовании в сентябре 2020 г. (к этому моменту проведено 34 курса ниволумаба и 32 курса цетуксимаба) у пациентки отмечена стабилизация процесса по данным КТ (рис. 5). Комбинированную терапию пациентка переносит удовлетворительно, из нежелательных явлений отмечена кожная токсическая реакция I степени. Планируется продолжение комбинированной иммунотаргетной терапии. Таким образом, несмотря на прогрессирование опухолевого процесса на фоне терапии ингибитором контрольных точек (6 курсов терапии ниволумабом), при добавлении таргетной терапии цетуксимабом удалось добиться стабилизации распространенного опухолевого процесса с сохранением эффекта на протяжении 11 мес.

Заключение

Применение ингибитора контрольных точек иммунного ответа (ниволумаба) и таргетной терапии (цетуксимаба) позволило достоверно продлить жизнь и улучшить ее качество у крайне тяжелой группы пациентов с рецидивным неоперабельным и метастатическим ПРГШ, рефрактерным к стандартным схемам лечения, вне зависимости от инфицированности вирусом папилломы человека и CPS-статуса. Важным фактором

при выборе в пользу таргетной и иммунотерапии стала хорошая переносимость за счет меньшей токсичности в сравнении со стандартной терапией, что позволяет назначать препараты на длительный срок (нескольких лет) и использовать различные их комбинации. Но, согласно результатам исследований, несмотря на большую продолжительность ответа на терапию, у значительной доли пациентов опухолевый процесс неминуемо прогрессирует. У 5 наших пациентов после добавления 8 курсов цетуксимаба отмечен частичный ответ на лечение или стабилизация опухолевого процесса, и лишь у 1 пациента наблюдалось прогрессирование, что стало основанием для перевода на паллиативную химиотерапию. В вышеописанном клиническом случае, несмотря на прогрессирование опухолевого процесса на фоне терапии ингибиторами контрольных точек (6 курсов ниволумаба), при добавлении таргетной терапии цетуксимабом удалось добиться стабилизации распространенного опухолевого процесса с сохранением эффекта и хорошей переносимостью комбинации препаратов на протяжении 11 мес. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для выявления предикторов ответа на иммуно- и таргетную терапию, а также оценки эффективности применения комбинации этих групп препаратов у пациентов с ПРГШ, в том числе в качестве 1-й линии лекарственного лечения.

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [State of cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen MORI – branch of the NMRR of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)].
2. Bernier J., Domette C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–52. DOI: 10.1056/NEJMoa032641.
3. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
4. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646.
5. Saloura V., Cohen E.E., Licitra L. et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:1227–39. DOI: 10.1007/s00280-014-2459-z.
6. Kuss I., Hathaway B., Ferris R.L. et al. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2004;10:3755–62. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0054.
7. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450–61. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
8. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cell-intrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN γ that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76:1031–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2001.
9. Li J., Jie H.B., Lei Y. et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2015;75: 508–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215.
10. Badoual C., Hans S., Merillon N. et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73:128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606.
11. Zandberg D.P., Strome S.E. The role of the PD-L1: PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2014;50:627–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.003.
12. Parikh F., Duluc D., Imai N. et al. Chemoradiotherapy-induced upregulation of PD-1 antagonizes immunity to HPV-related oropharyngeal cancer. *Cancer Res* 2014;74(24):7205–16. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-1913.
13. Gillison M.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J. et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety in CheckMate 141 by prior cetuximab use. *Oncologist* 2018;23(9):1079–82. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0674.
14. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayette 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.
15. Srivastava R.M., Lee S.C., Andrade Filho P.A. et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigenspecific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2013;19:1858–72.
16. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cell intrinsic and extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN γ that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76(5):1031–43.
17. Chung C.H., Bonomi M.R., Steuer C.E. et al. Concurrent cetuximab (CTX) and nivolumab (NIVO) in patients with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): results of phase II study. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):6515.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
 А.В. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, анализ информации, написание текста статьи, научное редактирование статьи;
 А.С. Морозова: описание клинического случая;
 С.О. Подвызников, 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;
 A.S. Morozova: case report;
 S.O. Podvyaznikov, Yu.V. Alymov: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <http://orcid.org/0000-0002-0918-5857>
 А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <http://orcid.org/0000-0002-6796-0968>
 С.О. Подвызников / 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.

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: 21.09.2020. Принята к публикации: 14.10.2020.

Article submitted: 21.09.2020. Accepted for publication: 14.10.2020.

Новые показания к применению пембролизумаба: в России одобрено применение препарата в 1-й линии терапии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи в монорежиме и в комбинации с химиотерапией

New indications for the use of pembrolizumab in Russia: the use of the drug in the 1st line of treatment of recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma in single mode and in combination with chemotherapy has been approved

Москва, 3 сентября 2020 г. Компания MSD сообщила, что Министерством здравоохранения РФ одобрено новое показание для пембролизумаба в 1-й линии терапии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) в монорежиме и в комбинации с химиотерапией.

Рак головы и шеи — это злокачественные опухоли, развивающиеся из тканей гортани, глотки, полости носа или его пазух, полости рта или из тканей, которые их окружают. Среди опухолей головы и шеи наиболее часто встречается плоскоклеточный рак. Ежегодно в России ПРГШ заболевает более 24 тыс. человек (без учета рака кожи). Более чем у 7,5 тыс. пациентов заболевание диагностируют на стадии распространенного опухолевого процесса. Наиболее значимыми факторами риска развития ПРГШ считаются курение табака и злоупотребление алкоголем. К другим факторам риска относятся избыточное воздействие солнечного излучения, некоторые инфекционные заболевания (вызванные вирусом папилломы человека, вирусом Эпштейна—Барр), плохой уход за полостью рта, а также контакт с некоторыми химическими веществами. Мужчины болеют раком головы и шеи в 2–3 раза чаще, чем женщины. Риск выше у людей старше 40 лет.

Одобрение нового показания к применению пембролизумаба в России открывает доступ к инновацион-

ной терапии более чем для 5 тыс. пациентов с распространенным ПРГШ.

В настоящее время пембролизумаб показан к применению в монорежиме или в комбинации с химиотерапией препаратами платины и 5-фторурацилом в 1-й линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ. До недавнего времени в России пембролизумаб был одобрен для применения только во 2-й линии терапии ПРГШ, если регистрировалось прогрессирование заболевания в ходе платино-содержащей химиотерапии.

Основанием для регистрации нового показания стали результаты исследования III фазы KEYNOTE-048, впервые опубликованные в 2018 г. Полученные данные свидетельствуют о том, что монотерапия пембролизумабом на 39 % снижает риск смерти пациентов с экспрессией PD-L1 при CPS ≥ 20 , а применение пембролизумаба в комбинации с химиотерапией (карбоплатином или цисплатином, 5-фторурацилом) обеспечивает снижение риска смерти на 23 % в сравнении с режимом EXTREME (цетуксимаб, карбоплатин или цисплатин, 5-фторурацил) вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1.

Расширение показаний к применению пембролизумаба стало долгожданным событием и встретило одобрение у медицинского сообщества. Ведущие специалисты в области лечения ПРГШ дали комментарии нашей редакции.



Президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи д.м.н., проф. Али Мурадович МУДУНОВ:

Регистрация пембролизумаба в 1-й линии терапии распространенного ПРГШ открывает для нас новые возможности лечения пациентов с крайне тяжелыми онкологическими заболеваниями. В новом показании объединены 2 возможных варианта применения пембролизумаба — как в режиме монотерапии, так и в комбинации с цитотоксическими агентами. И если монотерапия пембролизумабом высокоэффективна у пациентов с наличием экспрессии PD-L1, то комбинированная терапия ведет к значительному увеличению показателей общей выживаемости вне зависимости от статуса PD-L1. Использование иммунотерапии обеспечивает стойкий ответ на лечение, благодаря чему мы видим высокие показатели общей выживаемости, которые ранее были недостижимы у данной категории пациентов. Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи поддерживает расширение клинических рекомендаций за счет включения данной терапевтической опции и надеется на ее скорейшее внедрение в широкую клиническую практику.



Руководитель отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена д.м.н. Лариса Владимировна БОЛОТИНА:

Показание к применению пембролизумаба крайне важно. В текущем году произошло знаковое событие в лекарственной терапии пациентов с ПРГШ, подобного не происходило вот уже более 10 лет. В частности, к единственному существовавшему режиму 1-й линии терапии неоперабельного или метастатического процесса добавились две высокоэффективные лечебные опции с использованием пембролизумаба. И в основу изменений международных клинических рекомендаций легли результаты исследования KEYNOTE-048. Оно открыло возможность для замены 3-компонентного режима терапии 1-й линии (режим EXTREME: цетуксимаб + препарат платины + 5-фторурацил) пембролизумабом в монорежиме у адекватно отобранной когорты пациентов с наличием высокого уровня экспрессии PD-L1 (CPS >20), а также указало на целесообразность замены цетуксимаба на пембролизумаб в комбинации с аналогичными цитостатиками вне зависимости от наличия экспрессии лиганда. Увеличение общей выживаемости и высокая длительность достигнутых ответов позволяют рассматривать новые режимы лечения в качестве наиболее оптимальных вариантов 1-й линии терапии. Немаловажно, что монотерапия пембролизумабом характеризуется невысокой токсичностью, что расширяет контингент больных, которым данный вариант терапии может быть назначен. Как председатель группы по разработке практических рекомендаций при опухолях головы и шеи Российского общества клинической онкологии могу сообщить, что оба зарегистрированных в РФ режима лечения (монотерапия пембролизумабом и комбинация терапии пембролизумабом с химиотерапией препаратом платины и 5-фторурацилом) будут нами рекомендованы к внесению в новую редакцию практических рекомендаций.



Старший научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина д.м.н., проф. Илья Станиславович РОМАНОВ:

Системная терапия рецидивирующего и метастатического ПРГШ всегда считалась «головной болью» специалистов-онкологов. До настоящего времени используемые схемы лечения, к сожалению, служили только паллиативной цели. В частности, основным показателем эффективности была только медиана общей выживаемости. Но анализ показал, что влияние этих схем на выживаемость полностью сходило на нет при длительном периоде наблюдения. Отдаленные результаты применения пембролизумаба в 1-й линии лечения пациентов с рецидивирующим и метастатическим ПРГШ в корне изменили наше представление о возможностях системного лечения данной категории пациентов. Высокие шансы на продление жизни и сохранение ее качества на протяжении долгого времени — это поистине революционные изменения в лечении наших больных.

К юбилею Алевтины Федоровны Бровкиной

Алевтина Федоровна Бровкина родилась в Москве 30 июня 1930 г. После окончания в 1954 г. лечебного факультета 1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова вся профессиональная деятельность А.Ф. Бровкиной неразрывно связана с офтальмологией. Профессиональный путь Алевтины Федоровны начался с работы врачом-офтальмологом в Брянской областной больнице. Затем она была врачом-офтальмологом в Московской клинической больнице № 36, окончила клиническую ординатуру в Московской глазной клинической больнице и осталась там работать. В 1965 г. А.Ф. Бровкина защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-рентгенологические особенности опухолей орбиты и роль ангиографии в их распознавании», а в 1970 г. — докторскую диссертацию на тему «Первичные новообразования орбиты».

С 1970 по 2004 г. она работала в Московском научно-исследовательском институте глазных болезней им. Гельмгольца. В стенах данного медицинского учреждения Алевтина Федоровна заложила основы нового направления. Ею начата разработка органосохраняющих методов хирургического и лучевого лечения опухолей глаза, в том числе методики облучения узким протонным пучком. Под руководством А.Ф. Бровкиной были созданы первые отечественные офтальмоаппликаторы для локальной лучевой терапии. Обладая неординарными организаторскими способностями, в 1976 г. А.Ф. Бровкина создала первый в стране научно-клинический отдел офтальмоонкологии и радиологии, который начал



Академик Алевтина Федоровна Бровкина – видный ученый, замечательный врач и педагог.

Ее научная и практическая деятельность развивалась на стыке офтальмологии и онкологии. Она является в нашей стране основоположником нового научного направления – офтальмоонкологии.

заниматься разработкой современных методов ранней диагностики и лечения опухолей органа зрения и курировал 12 специализированных центров по всей стране. Это позволило значительно усовершенствовать подходы к диагностике и лечению опухолевых и опухолеподобных заболеваний глаза и орбиты.

В 1980 г. Алевтине Федоровне присвоено ученое звание профессора, в 1990 г. — звание заслуженного деятеля науки РСФСР.

Благодаря неоспоримым заслугам перед отечественной медициной в 2000 г. А.Ф. Бровкина избрана членом-корреспондентом, а затем — действительным членом Российской академии наук.

Алевтина Федоровна — опытный педагог и превосходный лектор. С 2004 г. она профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии и орбитальной патологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.



А.Ф. Бровкина — автор более 450 научных работ, в том числе 18 монографий, учебников, множества патентов на изобретения. Под ее руководством защищены 40 кандидатских и 11 докторских диссертаций.

Как выдающийся российский офтальмолог и общественный деятель, А.Ф. Бровкина в 1984 г. удостоена Государственной премии СССР, в 2002 г. — премии Правительства РФ.

Академик А.Ф. Бровкина ведет активную общественную деятельность, является членом президиума Общества офтальмо-

логов России, Московского научного общества офтальмологов, почетным членом Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, членом редколлегии журнала «Опухоли головы и шеи» и многих других профессиональных изданий. Из года в год А.Ф. Бровкина организует, модерирует и проводит различные научно-практические мероприятия.

Доброжелательное отношение к коллегам, пациентам, человечность и отзывчивость — вот отличительные черты Алевтины Федоровны. Она пользуется огромным авторитетом среди коллег

и учеников и служит примером для подражания, продолжая радовать нас своей неисчерпаемой энергией, энтузиазмом и оптимизмом.

Мы поздравляем Алевтину Федоровну с юбилеем и желаем ей крепкого здоровья, благополучия и творческих сил для дальнейшей реализации намеченных планов!

*Правление
Российского общества специалистов
по опухолям головы и шеи,
редакционная коллегия журнала
«Опухоли головы и шеи»*