

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Выявление метастазов рака
щитовидной железы в шейных
лимфатических узлах с помощью
молекулярного классификатора*

*Индивидуальная программа терапии
сопровождения пациентов,
проходящих химиолучевое лечение
орофарингеального рака*

*Местно-распространенный
рак кожи наружного уха*

4

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)

4

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. № 4. 1–100.
Сдано в печать: 00.12.2020.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 82408
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор». 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 Лхамашеренович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

ОБЪЯВЛЕНИЕ



ПУБЛИКАЦИИ НА ДВУХ ЯЗЫКАХ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Уважаемые авторы!

С целью улучшения библиометрических показателей (цитируемости) ваших научных публикаций в международных базах редакция журнала предлагает выполнить перевод полного текста вашей научной статьи на английский язык (при этом ваша статья будет опубликована в журнале на русском языке, на двуязычном сайте издания – на русском и английском языках). Графические материалы/таблицы переводятся издательством по умолчанию согласно требованиям Scopus. **Стоимость: 20 000,00 (RUB).**

МЕТОДИКА ОПЛАТЫ

Банковский перевод. Перевод следует осуществлять по реквизитам Издательства «АБВ-пресс». После совершения перевода платежные документы следует отсканировать и прислать на электронный адрес издательства. В поле «Назначение платежа» обязательно укажите название услуги, название статьи, ф., и., о. автора, отправляющего статью в редакцию через форму на сайте.

Интернет-банк (мобильный банк, Сбербанк Онлайн и др.). По реквизитам Издательства «АБВ-пресс» оплата может быть осуществлена с помощью мобильного банковского приложения или интернет-банка. В этом случае на электронный адрес издательства следует направить электронную квитанцию об операции. При проведении платежа в поле «Назначение платежа» обязательно укажите название услуги, название статьи (первые несколько слов), ф., и., о. автора, отправляющего статью в редакцию через форму на сайте.

The journal of the All-Russian Public Organization "RUSSIAN SOCIETY OF HEAD AND NECK TUMOR SPECIALISTS"

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

Podvyaznikov Sergey O., MD, PhD, Professor, Professor of the 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

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

FOUNDED IN 2009

4

VOL. 10
'20

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. ФС 77-36990 dated
21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Golovy i Shei".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Opukholi Golovy i Shei.
2020. Vol. 10. No. 4. 1-100
Submitted: 22.10.2020.

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

Benekli Mustafa M., MD, Professor, ABIM Diplomate, Gazi University Medical School, Department of Medical Oncology (Ankara, Turkey)
Brose Marcia, MD, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, and the Abramson Cancer Center of University of Pennsylvania Perelman School of Medicine (Philadelphia, USA)

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

М.А. Крыловецкая, И.Г. Комаров, А.Ю. Концевая, О.А. Малихова

Роль фиброскопии верхних дыхательных путей у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага 10

Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Т.П. Березовская, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева, В.В. Крылов, П.И. Гарбузов

Роль позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией, в завершении стадирования опухолевого процесса у больных дифференцированным раком щитовидной железы после тиреоидэктомии на этапе 1-го курса радиойодтерапии. 16

М.В. Болотин, А.М. Мудунов, В.Ю. Соболевский, А.А. Ахундов, И.М. Гельфанд, С.В. Сапромадзе

Микрохирургическая реконструкция твердого неба после резекций по поводу злокачественных опухолей 25

А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, М.Г. Костова

Чресподъязычный доступ в хирургическом лечении орофарингеального рака 32

Ф.С. Севрюков, Е.В. Бородавина, П.А. Исаев, В.В. Польшкин, А.А. Ильин, С.В. Васильков, Ю.А. Панасейкин, Д.Н. Дербугов, С.А. Иванов, С.О. Подвязников, А.Д. Каприн

Нежелательные кожные реакции на применение мультикиназных ингибиторов в лечении рака щитовидной железы 44

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.Е. Титов, Г.А. Катанян, Т.Л. Полоз, Л.Г. Измайлова, О.А. Зенцова, Л.Г. Дряева, В.В. Анищенко

Дооперационное выявление метастазов папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы в шейных лимфатических узлах с помощью молекулярного классификатора 50

А.Р. Геворков, А.В. Бойко, Л.В. Болотина, С.В. Шашков, Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева

Результаты внедрения индивидуальной программы терапии сопровождения пациентов с опухолями головы и шеи, проходящих химиолучевую терапию. 60

А.Э. Казимов, А.М. Мудунов, З.В. Григорьевская, И.А. Задеренко, С.Б. Алиева, Н.С. Багирова, И.Н. Петухова, И.В. Терещенко, М.Б. Пак

Роль пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта 74

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

А.М. Мудунов, Е.Г. Хазарова, Ю.В. Алымов

Эффективность современных методов лечения местно-распространенного рака кожи наружного уха: обзор литературы. 86

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Р.В. Лутовинин, В.Н. Ощепков, Ю.А. Шубина, В.В. Кокарева

Паллиативная внутриартериальная химиолучевая терапия как метод выбора при лечении нерезектабельных опухолей ротоглотки: клинический случай 91

ЮБИЛЕЙ 98

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 100

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>M.A. Krylovetskaya, I.G. Komarov, A.Yu. Kontsevaya, O.A. Malikhova</i> Role of upper respiratory tract fibroscopy in patients with cervical lymph node metastases from squamous-cell carcinoma without the primary tumor found.	10
<i>T.M. Geliashvili, A.V. Vazhenin, T.P. Berezovskaya, E.B. Vasilieva, N.G. Afanasieva, V.V. Krylov, P.I. Garbuzov</i> Value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in staging of patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy during the first course of radioiodine therapy.	16
<i>M.V. Bolotin, A.M. Mudunov, V.Yu. Sobolevsky, A.A. Akhundov, I.M. Gelfand, S.V. Sapromadze</i> Microsurgical reconstruction of the hard palate after resections for malignant tumors	25
<i>A.V. Karpenko, R.R. Sibgatullin, A.A. Boyko, M.G. Kostova</i> Transhyoid approach in surgical treatment of oropharyngeal carcinoma	32
<i>F.S. Sevryukov, E.V. Borodavina, P.A. Isaev, V.V. Polkin, A.A. Ilyin, S.V. Vasilkov, Yu.A. Panaseykin, D.N. Derbugov, S.A. Ivanov, S.O. Podvyaznikov, A.D. Kaprin</i> Side skin reactions of multikinase inhibitors in treatment of thyroid cancer	44

ORIGINAL REPORTS

<i>S.E. Titov, G.A. Katanyan, T.L. Poloz, L.G. Izmaylova, O.A. Zentsova, L.G. Dryaeva, V.V. Anishchenko</i> Preoperative detection of papillary and medullary thyroid cancer metastases in the lymph nodes of the neck lateral cellular tissue using a molecular classifier	50
<i>A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, L.V. Bolotina, S.V. Shashkov, G.R. Abuzarova, R.R. Sarmanaeva</i> Results of implementation of a program of individual support of chemoradiation therapy in patients with head and neck tumors	60
<i>A.E. Kazimov, A.M. Mudunov, Z.V. Grigorievskaya, I.A. Zaderenko, S.B. Alieva, N.S. Bagirova, I.N. Petukhova, I.V. Tereshchenko, M.B. Pak</i> Role of periodontal pathogens in carcinogenesis of squamous-cell carcinoma of the oral mucosa	74

REVIEW REPORTS

<i>A.M. Mudunov, E.G. Khazarova, Yu.V. Alymov</i> Efficiency of modern treatment methods for locally advanced cancer of the external ear: review	86
--	----

CLINICAL CASE

<i>R.V. Lutovin, V.N. Oshchepkov, Yu.A. Shubina, V.V. Kokareva</i> Palliative intraarterial chemoradiotherapy as a method of choice in the treatment of unresectable oropharyngeal tumors: a clinical case	91
--	----

JUBILEE	98
--------------------------	----

INFORMATION FOR AUTHORS	100
--	-----

Роль фиброскопии верхних дыхательных путей у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага

М.А. Крыловецкая, И.Г. Комаров, А.Ю. Концевая, О.А. Малихова

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

Контакты: Мария Александровна Крыловецкая mariyakrilo@gmail.com

Введение. Обнаружение первичного очага при метастазах рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага крайне важно, поскольку локализация первичной опухоли зачастую определяет тактику лечения.

Цель исследования — изучить возможность фиброскопии верхних дыхательных путей в выявлении и оценке первичной опухоли при метастазах плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага.

Материалы и методы. С января 2017 г. по май 2020 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина была выполнена фиброскопия верхних дыхательных путей у 70 пациентов с метастазами в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага, у которых при цитологическом исследовании пункта лимфатических узлов шеи выявлен плоскоклеточный рак.

Результаты. В 24 из 70 случаев фиброскопия позволила обнаружить первичную опухоль и получить материал для морфологического исследования. У 12 больных выявлен рак ротоглотки, у 10 — рак носоглотки, у 2 — рак гортаноглотки. В 15 из 24 случаев размеры опухоли не превышали 1,2 см.

Заключение. Как высокоэффективный метод выявления небольших бессимптомных опухолей фиброскопия верхних дыхательных путей рекомендована при обследовании пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без выявленного первичного очага, если предполагается локализация первичной опухоли в верхних дыхательных путях.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, метастазы без выявленного первичного очага, лимфатические узлы шеи, фиброскопия верхних дыхательных путей

Для цитирования: Крыловецкая М.А., Комаров И.Г., Концевая А.Ю., Малихова О.А. Роль фиброскопии верхних дыхательных путей у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):10–5.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-10-15



Role of upper respiratory tract fibroscopy in patients with cervical lymph node metastases from squamous-cell carcinoma without the primary tumor found

M.A. Krylovetskaya, I.G. Komarov, A. Yu. Kontsevaya, O.A. Malikhova

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

Background. The detection of primary tumor in patients with cervical lymph node metastases without the primary tumor found is very important, because its location often determines the treatment strategy.

The study objective is to analyze the capabilities of upper respiratory tract fibroscopy for the detection of primary tumor in patients with cervical lymph node metastases from squamous-cell carcinoma without the primary tumor found.

Materials in methods. A total of 70 patients with cervical lymph node metastases without the primary tumor found, in whom cytological examination of biopsy specimens collected from cervical lymph nodes revealed squamous-cell carcinoma, underwent upper respiratory tract fibroscopy in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between January 2017 and May 2020.

Results. In 24 out of 70 patients, fibroscopy helped to identify the primary tumor and collect biomaterial for morphological examination. Twelve patients were found to have oropharyngeal cancer; ten patients were diagnosed with nasopharyngeal cancer; and 2 patients had laryngopharyngeal cancer. Fifteen out of 24 patients had tumors less than 1.2 cm.

Conclusion. Upper respiratory tract fibroscopy is a highly effective method for detecting small asymptomatic tumors. It can be recommended for the examination of patients with metastases from squamous-cell carcinoma without the primary tumor found, if the primary tumor is believed to be located in the upper respiratory tract

Key words: squamous cell carcinoma, metastases without a primary tumor found, cervical lymph nodes, upper respiratory tract fibroscopy

For citation: Krylovetskaya M.A., Komarov I.G., Kontsevaya A.Yu., Malikhova O.A. Role of upper respiratory tract fibroscopy in patients with cervical lymph node metastases from squamous-cell carcinoma without the primary tumor found. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):10–5. (In Russ.).

Введение

У некоторых пациентов первым клиническим проявлением онкологического заболевания могут быть метастазы в лимфатических узлах (ЛУ), внутренних органах или мягких тканях. Несмотря на тщательное клиническое обследование этих пациентов, не всегда удается выявить у них первичную опухоль, подчас даже по результатам аутопсии. В онкологической практике данная клиническая форма получила название «метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага». По данным разных авторов, подобный диагноз ставится 3–5 % пациентов онкологического профиля, которые обратились за медицинской помощью. Среди всех злокачественных новообразований метастазы без выявленного первичного очага занимают 7-е место по частоте и 4-е место по уровню летальности. Метастазы без выявленного первичного очага, особенно изолированное поражение шейных ЛУ, костей и средостения, встречаются у мужчин несколько чаще, чем у женщин. С увеличением возраста кривая заболеваемости резко идет вверх. Пик заболеваемости приходится на 65 лет [1–4]. Это наиболее агрессивный тип злокачественных опухолей, метастазирующих на самых ранних этапах развития [5]. ЛУ, легкие и кости являются наиболее частыми локализациями метастатического поражения без выявленного первичного очага [6]. Среди всех групп ЛУ чаще всего поражаются шейные и надключичные, при этом первичный опухолевый очаг в 40–62 % случаев расположен в области головы и шеи [7]. Примерно у 5 % больных с верифицированными опухолевыми очагами в области головы и шеи увеличены шейные ЛУ, причем в 10 % случаев поражение двустороннее, что является первым симптомом заболевания [7].

В основном данную категорию пациентов беспокоит появление объемного образования на шее. Чаще всего с подобной жалобой пациенты обращаются к врачам общей практики, которые зачастую назначают им противовоспалительную терапию по поводу неспецифического лимфаденита, включающую применение антибактериальных препаратов и физиотерапевтических процедур, что, в свою очередь, отрицательно влияет на течение опухолевого процесса.

В настоящее время при выявлении метастатического поражения ЛУ обследование нацелено на поиск источника метастазирования и морфологическую верификацию типа опухоли, на основании чего и планируются дальнейшие или дополнительные диагностические мероприятия. Диагностический поиск включает тщательный сбор анамнеза, клинический

осмотр, непрямую ларингоскопию, фиброскопию верхних дыхательных путей с биопсией подозрительных участков, ультразвуковое исследование шеи, брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную (КТ) и, по показаниям, магнитно-резонансную томографию, тонкоигольную аспирационную биопсию ЛУ с цитологическим исследованием материала.

Несмотря на пользу цитологического исследования при определении морфологической структуры метастазов, что отчасти позволяет сузить диагностический поиск, к сожалению, оно не позволяет определить локализацию первичной опухоли. По результатам цитологической диагностики чаще всего ставят диагноз «плоскоклеточный рак». При метастазах плоскоклеточного рака в ЛУ шеи без выявленного первичного очага наиболее часто первичный очаг обнаруживают в органах верхних дыхательных путей и верхних отделах пищеварительного тракта. При эндоскопическом исследовании верхних дыхательных путей наиболее типичной локализацией первичной опухоли является ротоглотка, в частности миндалины [7–10].

Цель настоящего исследования – изучить возможности фиброскопии верхних дыхательных путей в выявлении и оценке первичной опухоли при метастазах плоскоклеточного рака в ЛУ шеи без выявленного первичного очага.

Материалы и методы

С января 2017 г. по май 2020 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина была выполнена фиброскопия верхних дыхательных путей у 70 пациентов с диагнозом «метастазы в ЛУ шеи без выявленного первичного очага», у которых при цитологическом исследовании пунктата ЛУ шеи был выявлен плоскоклеточный рак.

Исследование проводили под местной анестезией натошак с использованием бронхофиброскопа Q180–2701673 фирмы Olympus. В качестве анестетика использовался 10 % лидокаин в виде спрея и 2 % раствор лидокаина. Анестетик распыляли на слизистую оболочку полости носа и ротоглотки. Далее после небольшой паузы выполняли анестезию гортани (если это было необходимо) через катетер, проведенный через инструментальный канал бронхоскопа. Как правило, исследование выполняли через нос, реже – через ротовую полость. По возможности мы старались осуществить переднюю риноскопию, заднюю эпифарингоскопию и осмотр полости рта при помощи шпателя.

Результаты

У 46 из 70 пациентов не было обнаружено опухолевой патологии верхних дыхательных путей. В 24 из 70 случаев фиброскопия позволила обнаружить первичную опухоль и получить материал для морфологического исследования. У 12 пациентов верифицирован рак ротоглотки, у 10 – рак носоглотки, у 2 – рак гортаноглотки. У 15 пациентов размеры опухоли не превышали 1,2 см.

В ряде случаев из-за небольших размеров и анатомического расположения опухоль удалось визуализировать только во время фиброскопии верхних дыхательных путей.

На рис. 1 представлен опухолевый инфильтрат розового цвета с бугристой поверхностью, занимающий

заднюю поверхность правой небной миндалины. Эту опухоль удалось выявить только при фиброскопии верхних дыхательных путей при проведении эндоскопа через носоглотку, поскольку при осмотре через ротовую полость передняя поверхность небной миндалины выглядела неизменной, при непрямой ларингоскопии визуализировать опухоль было невозможно.

На рис. 2 представлен опухолевый инфильтрат с шероховатой поверхностью розового цвета, располагающийся по нижнему краю правой язычной валикулы. Данную опухоль можно было обнаружить только при фиброскопии верхних дыхательных путей, поскольку при непрямой ларингоскопии правая язычная валикула прикрывает собой опухолевый инфильтрат

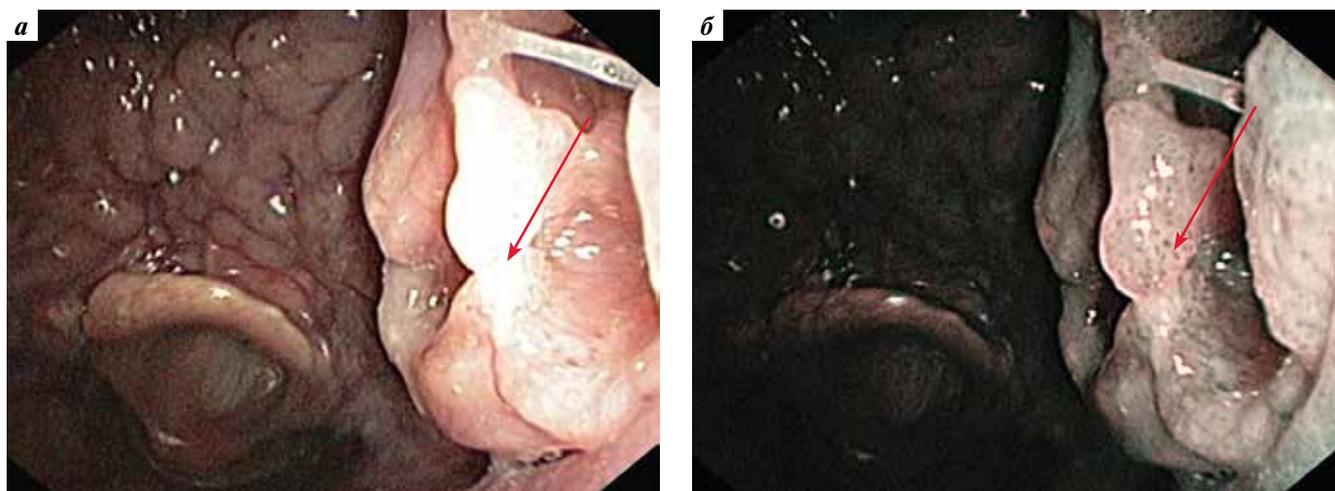


Рис. 1. Фиброскопия верхних дыхательных путей в белом свете (а) и в режиме NBI (б). Опухолевый инфильтрат розового цвета с бугристой поверхностью, занимающий заднюю поверхность правой небной миндалины

Fig. 1. White-light (a) and narrow band imaging (b) upper respiratory tract fibroscopy. Pink tumor infiltrate with a tuberos surface, occupying the posterior surface of the right palatine tonsil

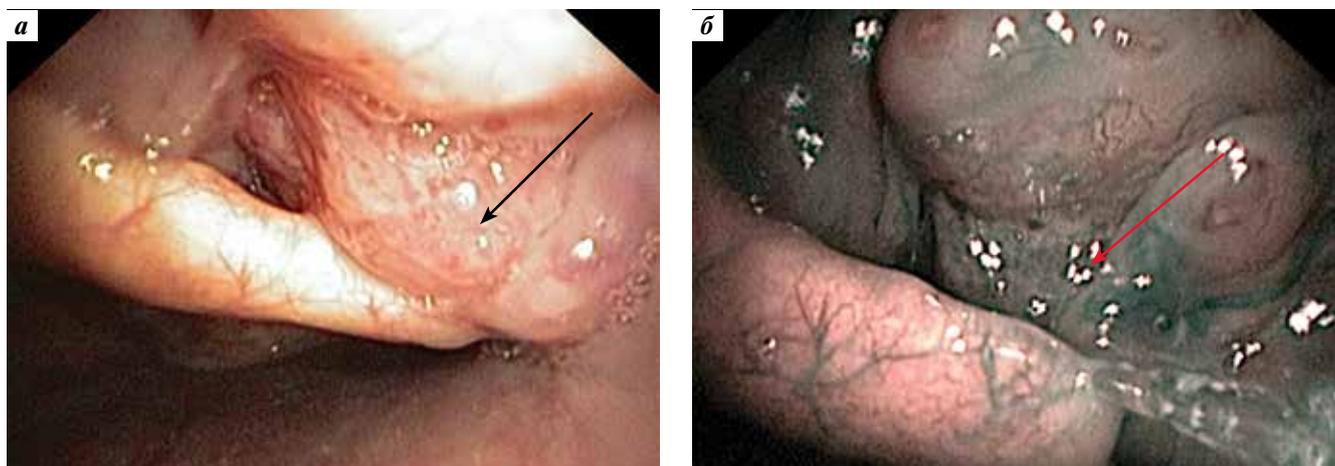


Рис. 2. Фиброскопия верхних дыхательных путей в белом свете (а) и в режиме NBI (б). Опухолевый инфильтрат розового цвета с шероховатой поверхностью, располагающийся по нижнему краю правой язычной валикулы

Fig. 2. White-light (a) and narrow band imaging (b) upper respiratory tract fibroscopy. Pink tumor infiltrate with a rough surface located at the lower margin of the right lingual vallecula

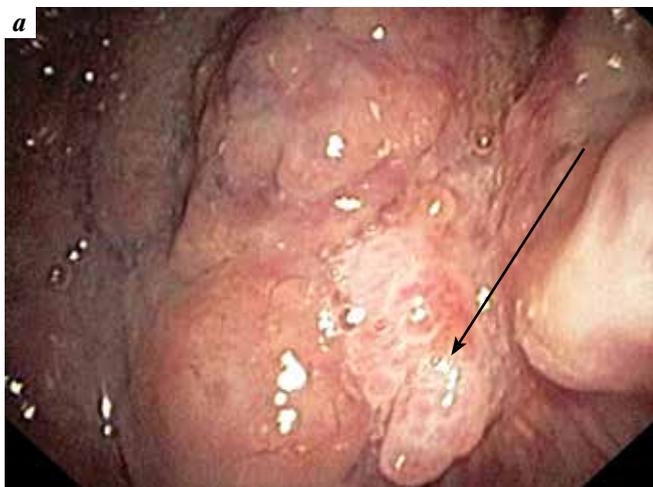


Рис. 3. Фиброскопия верхних дыхательных путей в белом свете (а) и в режиме NBI (б). Плоский опухолевый инфильтрат розового цвета размером около $0,9 \times 0,4$ см с шероховатой поверхностью, располагающийся по боковой поверхности правой язычной валикулы

Fig. 3. White-light (a) and narrow band imaging (б) upper respiratory tract fibroscopy. Flat, pink, $0,9 \times 0,4$ cm tumor infiltrate with a rough surface located on the lateral surface of the right lingual vallecula

и его можно определить только при пальпации, но визуализировать невозможно.

На рис. 3 представлен плоский опухолевый инфильтрат розового цвета размером около $0,9 \times 0,4$ см с шероховатой поверхностью, располагающийся по боковой поверхности правой язычной валикулы. Ввиду малых размеров опухоли ее удалось увидеть только при фиброскопии верхних дыхательных путей, поскольку только эндоскоп дает возможность детально осмотреть поверхность опухолевого инфильтрата, отличающуюся от ткани язычной миндалины. Опухоль не выступает над поверхностью миндалины, расположена в «неудобном» для осмотра месте, и ее легко можно пропустить при непрямой ларингоскопии.

На рис. 4 представлен плоскобугристый опухолевый инфильтрат белесо-розового цвета диаметром около 1 см, располагающийся по передней стенке подскладочного отдела гортани. Опухоли подскладочного отдела гортани, как правило, длительное время могут развиваться бессимптомно, что затрудняет раннюю диагностику. Кроме того, ввиду эндофитного роста и небольших размеров данную опухоль невозможно увидеть при непрямой ларингоскопии.

На рис. 5 представлен плоскобугристый опухолевый инфильтрат белесо-розового цвета, располагающийся по медиальной стенке правого грушевидного синуса. Опухоль удалось выявить только при фиброскопии верхних дыхательных путей, так как грушевидные синусы крайне сложно осмотреть при непрямой ларингоскопии, а столь малого размера плоский инфильтрат (размерами до $0,7 \times 0,6$ см) визуализировать невозможно.

На рис. 6 представлена экзофитная опухоль розово-красного цвета с бугристой поверхностью и углублением в центре, расположенная в своде носоглотки в об-

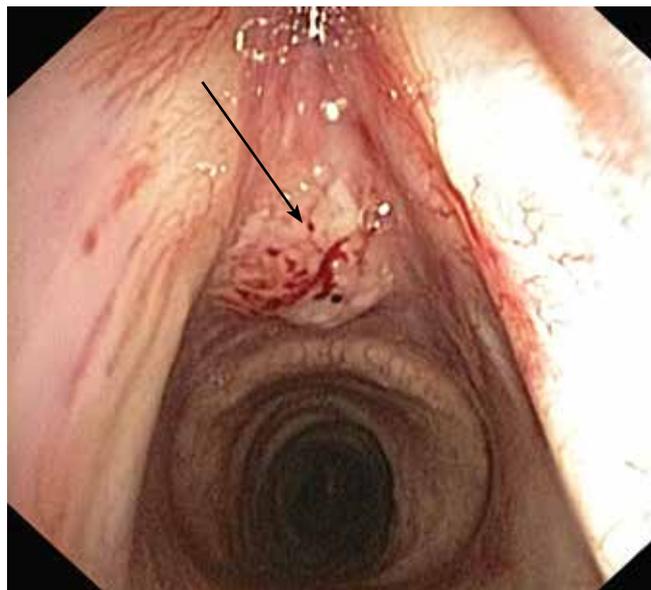


Рис. 4. Фиброскопия верхних дыхательных путей в белом свете. Плоскобугристый опухолевый инфильтрат белесо-розового цвета диаметром около 1 см, располагающийся по передней стенке подскладочного отдела гортани

Fig. 4. White-light upper respiratory tract fibroscopy. Flat, whitish-pink tumor infiltrate with irregular surface and a diameter of 1 cm located on the anterior wall of the subglottis

ласти глоточной миндалины. Поскольку носоглотка в силу ее анатомо-топографических соотношений является местом, которое крайне сложно осмотреть традиционными методами, фиброскопия верхних дыхательных путей в настоящее время является единственным способом, позволяющим выполнить тщательный детальный осмотр этой области. Представленная на рисунках опухоль носоглотки могла быть

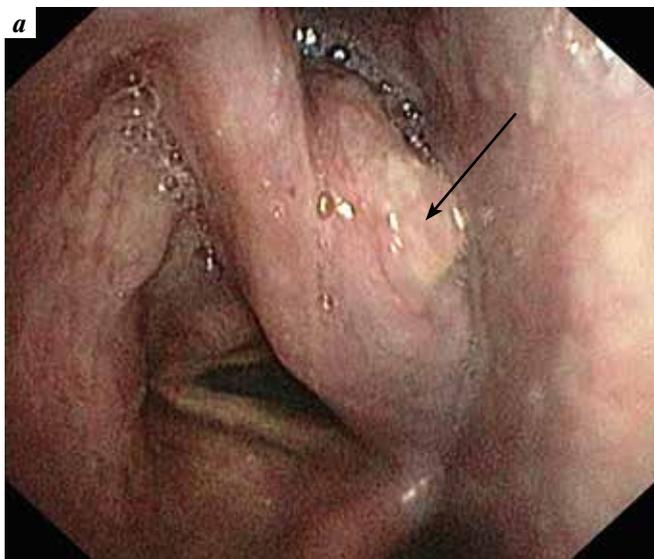


Рис. 5. Фиброскопия верхних дыхательных путей в белом свете (а) и в режиме NBI (б). Плоскобугристый опухолевый инфильтрат белесо-розового цвета размером 0,7 × 0,6 см, располагающийся по медиальной стенке правого грушевидного синуса

Fig. 5. White-light (a) and narrow band imaging (b) upper respiratory tract fibroscopy. Flat, whitish-pink, 0.7 × 0.6 cm tumor infiltrate with irregular surface located along the medial wall of the right pyriform sinus

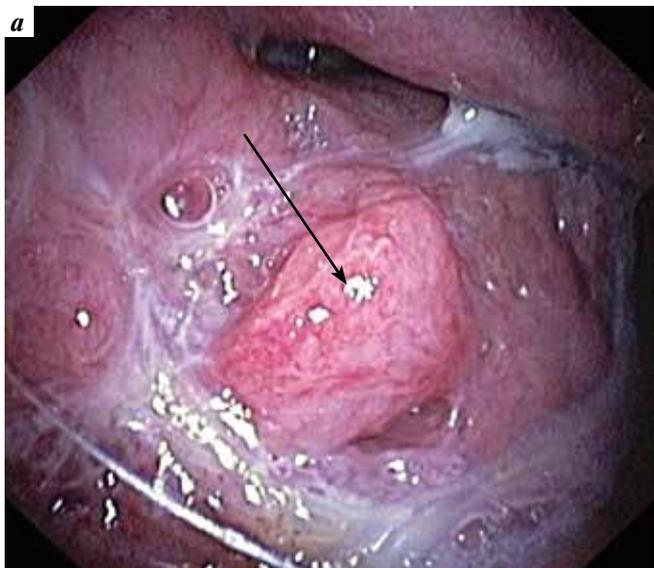


Рис. 6. Фиброскопия верхних дыхательных путей в белом свете (а) и в режиме NBI (б). Экзофитная опухоль розово-красного цвета с бугристой поверхностью и углублением в центре, расположенная в своде носоглотки в области глоточной миндалины

Fig. 6. White-light (a) and narrow band imaging (b) upper respiratory tract fibroscopy. Pink-red exophytic tumor with a tuberosity and a depression in its center, located in the arch of the nasopharynx in the area of the pharyngeal tonsil

визуализирована только при фиброскопии верхних дыхательных путей.

Заключение

При непрямой ларингоскопии зачастую крайне сложно, а иногда и невозможно детально осмотреть грушевидные синусы, нижнюю поверхность язычных валекул, заднюю поверхность небных миндалин. Трудности непрямой ларингоскопии связаны с анатомиче-

ским строением, повышенным глоточным рефлексом, гипертрофией язычных миндалин, тризмом жевательных мышц.

Фиброскопия верхних дыхательных путей является методом выбора при осмотре носоглотки, поскольку полноценное обследование последней традиционными методами (в частности, путем непрямой ларингоскопии, пальцевого исследования) затруднено в связи с ее анатомо-физиологическими особен-

ностями. Крайне сложно также получить материал для морфологического исследования, так как у большинства пациентов биопсия выполняется «вслепую». Соответственно, результат манипуляции является сомнительным даже при повторных исследованиях. При фиброскопии верхних дыхательных путей биопсия выполняется под зрительным контролем, что позволяет сделать ее прицельной и получить полноценный материал, как правило, с первого раза. Эта

манипуляция практически не имеет противопоказаний и не требует предварительной подготовки пациента. Ввиду высокой эффективности в выявлении небольших бессимптомных опухолей фиброскопия верхних дыхательных путей показана при обследовании пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без выявленного первичного очага, если предполагается локализация первичной опухоли в верхних дыхательных путях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак без выявленного первичного очага. В кн.: Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. С. 348–353. [Cancer without detected primary focus. In: Minimal clinical recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Moscow: Publ. group of the N.N. Blokhin ROSC, 2010. Pp. 348–353. (In Russ.)].
2. Pavlidis N., Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(3):271–8. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.09.005.
3. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii303–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq278.
4. Комаров И.Г., Слетина С.Ю. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. *Онкогинекология* 2015;(2):50–8. [Komarov I.G., Sletina S.Yu. Metastases of malignant tumor of unknown primary. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2015;(2):50–8. (In Russ.)].
5. Bernal M.P., Cazar E.L., Estevez R.A. et al. Tumor primitivo desconocido. *Rev Latinoamer Oncol Clin* 1988;20(5):5–19.
6. Jungi W.F., Osterwalder B. [Approach in metastasis with unknown primary tumor (In German)]. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120(35):1273–9.
7. Федотенко С.П. Метастазы рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1978. 20 с. [Fedotenko S.P. Metastases of cancer in the neck lymph nodes without a detected primary focus (clinic, diagnosis, treatment). Abstract of the dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 1978. 20 p. (In Russ.)].
8. Cheng A.T.L., Dorman B. Fine needle aspiration cytology: the Auckland experience. *Aust N Z J Surg* 1992;62(5):368–72. DOI: 10.1111/j.1445-2197.1992.tb07205.x.
9. Rapkiewicz A., Le B.T., Simsir A. et al. Spectrum of head and neck lesions diagnosed by fine-needle aspiration cytology in the pediatric population. *Cancer* 2007;111(4):242–51. DOI: 10.1002/cncr.22769.
10. Murthy P., Laing M.R., Palmer T.J. Fine needle aspiration cytology of head and neck lesions: an early experience. *J R Coll Surg Edinb* 1997;42(5):341–6.

Вклад авторов

М.А. Крыловецкая: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; И.Г. Комаров: О.А. Малихова: разработка дизайна исследования; А.Ю. Концевая: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.A. Krylovetskaya: reviewing of publications on the article's theme, article writing; I.G. Komarov, O.A. Malikhova: developing of research design; A.Yu. Kontsevaya: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Крыловецкая / M.A. Krylovetskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0868-3948>
И.Г. Комаров / I.G. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3495-5521>
А.Ю. Концевая / A.Yu. Kontsevaya: <https://orcid.org/0000-0001-5816-9106>
О.А. Малихова / O.A. Malikhova: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 25.08.2020. Принята к публикации: 01.12.2020.

Article submitted: 25.08.2020. Accepted for publication: 01.12.2020.

Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией, в завершении стадирования опухолевого процесса у больных дифференцированным раком щитовидной железы после тиреоидэктомии на этапе 1-го курса радиойодтерапии

Т.М. Гелиашвили¹, А.В. Важенин², Т.П. Березовская¹, Е.Б. Васильева², Н.Г. Афанасьева²,
В.В. Крылов¹, П.И. Гарбузов¹

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

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Тамара Мамуковна Гелиашвили geliashvili_tata@mail.ru

Цель исследования – сопоставление диагностических возможностей позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (КТ), и сцинтиграфии всего тела (^{131}I -СВТ) в завершении стадирования опухолевого процесса у больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Материалы и методы. У 40 пациентов с ДРЩЖ на этапе 1-го курса радиойодтерапии после тиреоидэктомии кроме пост-терапевтической ^{131}I -СВТ проведена ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

Результаты. Чувствительность ПЭТ-КТ в выявлении прогрессирующего опухолевого процесса составила 84 %, ^{131}I -СВТ – 66 % ($p > 0,05$). В 42,5 % случаев при ПЭТ-КТ обнаружены дополнительные (^{131}I -СВТ-негативные) метастатические очаги, в том числе в 11 (27,5 %) случаях выявлены отдаленные метастазы. В 15 % случаев метастатические очаги визуализированы только при ^{131}I -СВТ, в том числе в 4 (10 %) случаях диагностированы метастазы в легких. У 17 (44 %) пациентов очаги опухоли выявлены обоими методами обследования. Высокий преаблиционный уровень стимулированного тиреоглобулина оказался единственным независимым предиктором наличия ПЭТ-КТ-позитивных метастатических очагов ($p = 0,001$).

Заключение. При высоком риске прогрессирования дифференцированного рака щитовидной железы, а также при подозрении на прогрессирование опухоли в случае высокого преаблиционного уровня тиреоглобулина ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой может быть рекомендована уже на этапе 1-го курса радиойодтерапии для завершения стадирования заболевания и стратификации риска.

Ключевые слова: ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, позитронная эмиссионная томография, дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, преаблиционный уровень тиреоглобулина

Для цитирования: Гелиашвили Т.М., Важенин А.В., Березовская Т.П. и др. Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией, в завершении стадирования опухолевого процесса у больных дифференцированным раком щитовидной железы после тиреоидэктомии на этапе 1-го курса радиойодтерапии. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):16–24.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-16-24



Value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in staging of patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy during the first course of radioiodine therapy

T.M. Geliashvili¹, A.V. Vazhenin², T.P. Berzovskaya¹, E.B. Vasilieva², N.G. Afanasieva², V.V. Krylov¹, P.I. Garbuzov¹

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;

²Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia

The study objective is to evaluate value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT) and whole-body scintigraphy (^{131}I -WBS) performed during the first course of radioiodine therapy for its ability to detect persistence metastatic foci and for its role in the management of differentiated thyroid cancer patients.

Materials and methods. Forty patients with DTC underwent both post-therapeutic ^{131}I -WBS and PET-CT. PET-CT performed on a positron emission tomograph combined with a 16-slice computer tomograph. Post-therapeutic ^{131}I -WBS performed during radioiodine therapy on the single-detector gamma camera.

Results. Sensitivity in detecting of the tumor persistence for PET-CT was 84 %, for post-therapeutic ^{131}I -WBS 66 % ($p > 0.05$). In 17 (42.5 %) patients additional PET-CT foci were found that negative on ^{131}I -WBS, including 11 (27.5 %) cases of distant metastases. Fifteen percent of patients had metastatic foci visualized only on ^{131}I -WBS, including 4 (10 %) cases of distant metastases. In 17 (44 %) patients tumor foci were identified by both methods. A high pre-ablative level of stimulated thyroglobulin was the only independent predictor of the presence of PET-CT-positive metastatic foci ($p = 0.001$).

Conclusion. ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET-CT can be recommended during the first radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer patients with a high risk progression group, as well as with suspected the tumor persistence in case of a high pre-ablation thyroglobulin level, to complete staging, improve the quality of management and ongoing risk stratification.

Key words: ^{18}F -fluorodeoxyglucose, positron emission tomography, differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, pre-ablation thyroglobulin level

For citation: Geliashvili T.M., Vazhenin A.V., Berezovskaya T.P. et al. Value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in staging of patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy during the first course of radioiodine therapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):16–24. (In Russ.).

Введение

Несмотря на то что среди экспертов ведутся споры об истинных причинах увеличения заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы, статистические данные свидетельствуют о том, что с 1983 г. ежегодный прирост числа пациентов, у которых заболевание диагностировано на поздних стадиях, составляет 6,1 %, а смертность выросла на 1,1 % с 1994 г. [1]. Больные с распространенными стадиями дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) или отдаленными метастазами на момент постановки диагноза, а также с агрессивными гистологическими подтипами опухоли относятся к группе высокого риска прогрессирования [2]. У таких пациентов опухолевые очаги часто не накапливают ^{131}I , и, следовательно, они не получают пользы от радиойодтерапии (РЙТ) [3].

Сцинтиграфия всего тела (^{131}I -СВТ), выполненная после 1-го курса РЙТ, служит важным диагностическим инструментом, позволяющим обнаружить метастатические очаги, не выявленные ранее с помощью комплекса традиционных методов [4]. Тем самым ^{131}I -СВТ после 1-го курса РЙТ завершает стадирование опухолевого процесса благодаря обнаружению ^{131}I -чувствительных метастатических очагов [5, 6]. Вместе с тем уже во время проведения 1-го курса РЙТ могут присутствовать ^{131}I -рефрактерные очаги, которые при ^{131}I -СВТ не могут быть визуализированы. Для выбора же оптимальной лечебной тактики важно раннее выявление не только ^{131}I -чувствительных, но и ^{131}I -рефрактерных метастазов.

Совмещение анатомических и функциональных методов диагностики положило начало эре мультимодальной визуализации в онкологии. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), в последнее время становится приоритетным методом диагностики радиойодрефрактерного ДРЩЖ.

По результатам исследований последнего десятилетия, ПЭТ-КТ, выполненная на этапе 1-го курса РЙТ, представляет собой полезный инструмент, позволя-

ющий улучшить лечение пациентов с ДРЩЖ из группы высокого риска прогрессирования [7–12].

Цель данного ретроспективного исследования – сопоставление диагностических возможностей ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{131}I -СВТ в завершении стадирования опухолевого процесса у больных ДРЩЖ на этапе 1-го курса РЙТ после хирургического лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 40 больных ДРЩЖ, проходивших обследование и лечение с января 2011 г. по июнь 2017 г. в условиях Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины. Критерии включения: гистологически подтвержден диагноз ДРЩЖ, завершена хирургический этап лечения первичной или рецидивной опухоли, начат 2-й этап комплексного лечения – 1-й курс РЙТ, проведено обследование обоими методами (ПЭТ-КТ и ^{131}I -СВТ). Критерии исключения: временной интервал между ПЭТ-КТ и ^{131}I -СВТ превышает 6 мес.

Методы обследования. ^{131}I -СВТ после РЙТ выполняли на однодетекторной гамма-камере в 2 проекциях – передней и задней. Дополнительно проводили сканирование проекции шеи в статическом режиме (thyroid). ПЭТ-КТ осуществляли на позитронно-эмиссионном томографе, совмещенном с 16-срезовым компьютерным томографом (Biograph 40 и 64), с использованием радиофармпрепарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (раствора для внутривенного введения) в стандартном для больных онкологического профиля режиме обследования (whole body).

Результаты ПЭТ-КТ и ^{131}I -СВТ сопоставляли для выявления не обнаруженных ранее очагов локального и/или отдаленного метастазирования. Результаты верифицированы в ходе гистологического и цитологического исследований, других диагностических исследований (которые либо предшествовали ПЭТ-КТ, либо выполнялись прицельно в соответствии с данными ПЭТ-КТ, дальнейшей динамикой уровня онкомаркера,

а также данными динамического наблюдения и повторных ПЭТ-КТ и ^{131}I -СВТ).

Характеристика больных. Все больные были отнесены к группе высокого риска прогрессирования вследствие наличия следующих факторов: у 19 (47,5 %) пациентов выполнено хирургическое лечение рецидивной опухоли; у 1 больной еще до проведения РИТ и ПЭТ-КТ выявлены отдаленные метастазы; у 23 (57,5 %) в опухолевый процесс были вовлечены лимфатические узлы (ЛУ) шеи (уровня N1a в 3 случаях, уровня N1b в 20 случаях); у 28 (70 %) диагностирован местно-распространенный процесс (первичная опухоль категории pT3 в 14 случаях и pT4 в 14 случаях); у всех больных был повышен послеоперационный уровень онкомаркера (тиреоглобулина (ТГ) или антител к ТГ).

Возраст пациентов варьировал от 25 до 80 лет и составил в среднем 52 ± 16 лет (медиана 54 года). Преобладали пациенты с папиллярной формой рака (26 (65 %) из 40), женского пола (31 (77,5 %) из 40).

Повышенный уровень антител к ТГ выявлен у 3 (7,5 %) пациентов, у остальных 37 (92,5 %) определен повышенный уровень ТГ, из них у 7 наблюдался крайне высокий уровень ТГ (>500 нг/мл). Уровень ТГ <500 нг/мл выявлен у 30 пациентов, в среднем он составил у них 133 ± 165 нг/мл (диапазон 4–460 нг/мл, медиана 53 нг/мл).

Разовая активность радиоiodа при проведении РИТ составляла от 1,1 до 3 ГБк.

По данным СВТ, у 3 (7,5 %) из 40 больных отсутствовало какое-либо накопление ^{131}I , у 25 (62,5 %) из 40 наблюдалась гиперфиксация ^{131}I в проекции шеи, у 12 (30 %) из 40 – гиперфиксация ^{131}I в проекции шеи и вне ее. Таким образом, у 37 (92,5 %) из 40 больных была отмечена разного рода (остаточная ткань щитовидной железы и/или подозрение на метастазы в ЛУ шеи) гиперфиксация ^{131}I в проекции шеи. В зависимости от процента накопления ^{131}I в проекции шеи относительно уровня накопления всем телом выделены следующие группы пациентов: с накоплением <10 % – 19 (51 %) пациентов, от 10 до 20 % – 7 (19 %) пациентов, >20 % – 11 (30 %). Из 12 больных с гиперфиксацией ^{131}I вне шеи накопление <10 % выявлено у 4 (33 %), >10 % – у 8 (67 %).

Статистическая обработка результатов. Статистическую значимость различий между показателями диагностической эффективности ПЭТ-КТ и СВТ оценивали с использованием 95 % доверительных интервалов. Если интервалы показателей обоих методов пересекались, делали вывод об отсутствии статистически значимых различий. Если же доверительные интервалы показателей не пересекались, делали вывод о наличии статистически значимых различий.

Величины представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения или в виде медианы. Для сравнения числовых показателей применяли

t-критерий Стьюдента, номинальных показателей – тест χ^2 и точный критерий Фишера.

Результаты

В ходе комплексного обследования и наблюдения у 32 (80 %) из 40 пациентов выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Положительный результат ПЭТ-КТ получен в 29 (72,5 %) случаях, отрицательный – в 11 (27,5 %). Положительный результат СВТ получен в 22 (55 %) случаях, отрицательный – в 18 (45 %).

Результаты ПЭТ-КТ оказались истинно положительными в 27 (93 %) из 29 случаев, результаты СВТ – в 21 (95 %) из 22. Результаты ПЭТ-КТ оказались ложноположительными в 2 из 29 случаев, результаты СВТ – в 1 из 22.

Истинно отрицательными результаты ПЭТ-КТ были в 6 (54,5 %) из 11 случаев, результаты СВТ – в 7 (39 %) из 18. Ложноотрицательными были результаты ПЭТ-КТ в 5 из 11 случаев и результаты СВТ в 11 из 18 случаев (табл. 1).

Таким образом, по результатам СВТ сохранение опухолевых очагов выявлено в 21 (52,5 %) из 40 случаев и исключено в 7 (17,5 %). По результатам ПЭТ-КТ диагноз подтвержден в 27 (67,5 %) из 40 случаев и исключен в 6 (15 %). Диагностическая ценность ПЭТ-КТ и ^{131}I -СВТ отражена в табл. 2. Статистически значимых различий между двумя методами ни по одному из показателей диагностической эффективности не выявлено.

У 17 (42,5 %) пациентов обнаружены дополнительные опухолевые очаги при ПЭТ-КТ, которые не были визуализированы при СВТ: у 6 – в ЛУ шеи, у 1 – в ЛУ шеи и легких, у 10 – в органах отдаленного метастазирования. За счет выявления по результатам ПЭТ-КТ этих дополнительных очагов отдаленного метастазирования стадия заболевания была изменена у 5 (13 %) первичных больных (см. клинический пример 1); а у 6 (15 %) повторных больных корректно оценена распространенность рецидивной опухоли.

Клинический пример 1 (завершение стадирования первичной опухоли: ПЭТ-КТ-диагностика не выявленных ранее отдаленных метастазов)

Больная Л., 48 лет. В июне 2016 г. перенесла хирургическое лечение папиллярного рака щитовидной железы в объеме тиреоидэктомии и боковой шейной лимфодиссекции (II–V уровней слева). По результатам послеоперационного гистологического и других стандартных исследований установлена IVA стадия, pT3mN1bM0. Ввиду высокого риска прогрессирования в июле 2016 г. проведен курс адьювантной терапии радиоiodом активностью 3 ГБк. В ходе посттерапевтической СВТ наблюдалось низкое накопление ^{131}I в проекции ложа удаленной щитовидной железы – 1,6 % от уровня накопления всем телом (рис. 1). При этом выявлен высокий уровень ТГ (168,12 нг/мл)

Таблица 1. Результаты диагностических исследований в ходе 1-го курса радиоiodтерапии у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы ($n = 40$)

Table 1. Diagnostic results during the first course of radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer ($n = 40$)

Исследование Examination	Гистологически/цитологически верифицировано прогресси- рование рака ($n = 32$) Histologically/cytologically verified cancer progression ($n = 32$)	Гистологически/цитологически верифицировано отсутствие прогрессирования рака ($n = 8$) Histologically/cytologically verified absence of cancer progression ($n = 8$)	Итого Total
Результат позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой: Result of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography:			
положительный positive	27*	2†	29
отрицательный negative	5††	6**	11
Результат посттерапевтической и диагно- стической сцинтиграфии всего тела с ^{131}I : Results of posttreatment ^{131}I diagnostic whole-body scintigraphy:			
положительный positive	21*	1†	22
отрицательный negative	11††	7**	18

*Истинно положительные. **Истинно отрицательные. †Ложноположительные. ††Ложноотрицательные.

*True positive. **True negative. †False positive. ††False negative.

Таблица 2. Сравнение диагностической эффективности позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и сцинтиграфии всего тела с ^{131}I в выявлении прогрессирования дифференцированного рака щитовидной железы в ходе 1-го курса радиоiodтерапии ($n = 40$)

Table 2. Comparison of diagnostic accuracy of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography and ^{131}I whole-body scintigraphy for the detection of progressive differentiated thyroid cancer during the first course of radioiodine therapy ($n = 40$)

Показатель Parameter	Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией Positron emission tomography/computed tomography		Сцинтиграфия всего тела Whole-body scintigraphy	
	$M \pm m$	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	$M \pm m$	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Чувствительность, % Sensitivity, %	84,0 ± 11,0	73–95	66,0 ± 15,0	51–81
Специфичность, % Specificity, %	75,0 ± 13,0	62–88	87,5 ± 10,5	77–98
Точность, % Accuracy, %	82,5 ± 11,5	71–94	70,0 ± 14,0	56–84
Прогностическая ценность положительного результата, % Positive predictive value, %	93,0 ± 7,0	85–100	95,0 ± 7,0	88–100
Прогностическая ценность отрицательного результата, % Negative predictive value, %	54,5 ± 15,5	39–70	39,0 ± 15,0	24–40

с подозрением на сохранение опухоли. Для исключения локального опухолевого процесса повторно выполнено ультразвуковое исследование мягких тканей шеи и тонкоигльная аспирационная биопсия подозрительного шейного ЛУ слева; результат цитологического исследования отрицательный. При ПЭТ-КТ в августе 2016 г. выявлены

множественные метастазы в легких (рис. 2). По результатам ПЭТ-КТ установлена IVС стадия и констатирована первичная радиоiodрефрактерность опухолевого процесса, радикальное лечение заменено на паллиативное.

У 7 (18 %) больных благодаря выявлению по результатам ПЭТ-КТ дополнительных (не обнаруженных

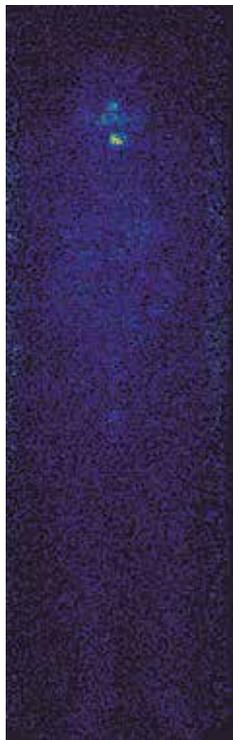


Рис. 1. Сцинтиграфия всего тела с ^{131}I (передняя проекция). На фоне физиологического распределения радиофармпрепарата визуализируется его накопление в ложе удаленной щитовидной железы (1,6 % от уровня накопления всем телом)

Fig. 1. ^{131}I whole-body scintigraphy (frontal view). Accumulation of contrast agent in the bed of the removed thyroid gland (1.6 % of the whole-body accumulation) and physiological distribution of contrast agent on the background

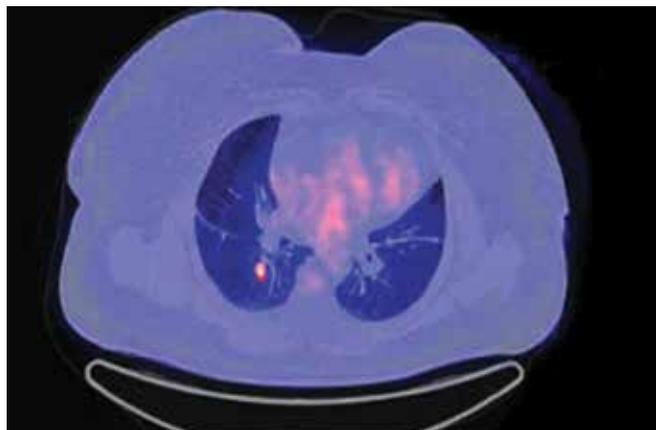


Рис. 2. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией. Область грудной клетки в аксиальной проекции. Визуализируются множественные метастазы в легких диаметром до 10 мм. Самый крупный метастаз с гиперфиксацией радиофармпрепарата (максимальный стандартизированный уровень накопления 6,1 г/мл) располагается в верхнем сегменте нижней доли правого легкого

Fig. 2. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Chest, axial view. Multiple metastases in the lungs with a diameter of up to 10 mm are visualized. The largest metastasis with contrast agent accumulation (maximum standardized uptake value 6.1 g/ml) is located in the upper segment of the lower lobe of the right lung

при ^{131}I -СВТ) очагов местного метастазирования констатирован неизлеченный локальный процесс. Результаты ПЭТ-КТ позволили скорректировать план лечения этих пациентов. Повторное хирургическое лечение проведено у 5 пациентов (у всех гистологически верифицирован опухолевый процесс), из которых у 1 достигнута полная ремиссия, у 2 — частичный ответ, у 2 больных впоследствии зарегистрировано прогрессирование опухоли. Одна больная прошла курс паллиативной дистанционной лучевой терапии, при этом получен частичный ответ опухоли. Еще у 1 больной констатирована радио-йодрефрактерность и отменена РЙТ, спустя 15 мес больная умерла от прогрессирования опухолевого процесса.

У 17 (44 %) пациентов был получен истинно положительный результат обоих исследований: очаги опухоли были выявлены обоими методами: у 9 больных — в ЛУ шеи, у 2 — в ЛУ шеи и легких, у 6 — в органах отдаленного метастазирования. У 3 больных при исследовании обоими методами визуализирована остаточная ткань щитовидной железы.

В исследуемой группе у 4 (10 %) пациентов метастатические очаги были визуализированы только по ^{131}I -СВТ (истинно положительные результаты): у 2 больных — метастазы в легких, у 1 — метастазы в ЛУ шеи, у 1 — сочетание метастазов в легких и ЛУ шеи (см. клинический пример 2). У 14 (36 %) пациентов при ^{131}I -СВТ визуализирована остаточная ткань щитовидной железы, не выявленная при ПЭТ-КТ.

Клинический пример 2 (завершение стадирования первичной опухоли: ^{131}I -СВТ диагностика отдаленных метастазов, не визуализированных при ПЭТ-КТ)

Больная Г., 24 лет. В ноябре 2011 г. перенесла хирургическое лечение папиллярного рака щитовидной железы в объеме тиреоидэктомии и боковой шейной лимфодиссекции справа. По результатам послеоперационного гистологического и других стандартных исследований установлена I стадия, pT1N1bM0. Ввиду высокого риска прогрессирования в январе 2012 г. проведен курс адъювантной терапии радиоiodом активностью 3 Гбк. При СВТ выявлено патологическое накопление ^{131}I в зоне удаленной щитовидной железы и в проекции ЛУ шеи слева — 3,5 % от уровня накопления всем телом, а также диффузное повышенное накопление в проекции обоих легких — суммарно 27 % от уровня накопления всем телом (рис. 3). С учетом данных ^{131}I -СВТ диагноз был изменен на II стадию, pT1N1bM1 (метастазы в легкие). При ПЭТ-КТ в феврале 2012 г. выявлена лимфаденопатия нижней трети шеи слева — ЛУ размерами до 12 × 7 мм без гиперфиксации РФП, оставшийся фрагмент щитовидной железы 7 × 10 × 12 мм без гиперфиксации РФП; в легких очаговой патологии не обнаружено (рис. 4). По поводу метастазов в ЛУ шеи слева в марте 2012 г. выполнена боковая шейная лимфодиссекция II–IV уровней слева, гистологически верифицированы метастазы

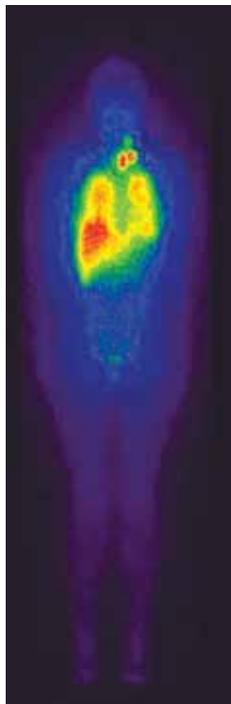


Рис. 3. Посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела с ^{131}I (передняя проекция). Визуализируется диффузное повышенное накопление радиофармпрепарата в проекции обоих легких (суммарно 27 % от уровня накопления всем телом), а также гиперфиксация в проекции ложа удаленной щитовидной железы и лимфатических узлов шеи слева (3,5 % от уровня накопления всем телом)

Fig. 3. Posttreatment ^{131}I whole-body scintigraphy (frontal view). Diffuse contrast agent accumulation in both lungs (27 % of the whole-body accumulation), bed of the removed thyroid gland, and cervical lymph nodes on the left side (3.5 % of the whole-body accumulation)

папиллярного рака в 6 из 11 ЛУ с тотальным замещением структуры ЛУ. В последующем проведено 6 курсов РИТ метастазов в легких (последний курс в апреле 2014 г.). В июле 2014 г. получен полный ответ, который сохраняется по настоящее время.

Анализируя данный клинический случай, можно выделить 2 основные причины ложноотрицательного результата ПЭТ-КТ: высокодифференцированный рак щитовидной железы по своей природе характеризуется низким уровнем гликолиза, разрешающая способность ПЭТ-КТ недостаточна для визуализации характерных для ДРЩЖ «миллиарных» метастазов в легких.

Для поиска факторов, оказывающих влияние на эффективность ПЭТ-КТ, проведена оценка связи истинно положительных и отрицательных результатов с наиболее значимыми клинико-морфологическими характеристиками болезни. По результатам анализа статистически значимых различий по полу, возрасту, гистологическому типу, размеру первичной опухоли и степени вовлечения ЛУ шеи между двумя группами обнаружено не было ($p > 0,05$). Только различие в среднем преаблиционном уровне стимулированного ТГ между группами оказалось статистически значимым ($p = 0,001$). Из 27 больных



Рис. 4. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией. Область грудной клетки в аксиальной проекции. Метастатических очагов в легких нет

Fig. 4. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Chest, axial view. No metastases in the lungs

с истинно положительными результатами ПЭТ-КТ у 2 выявлен повышенный уровень антител к ТГ, а у 7 больных — крайне высокий уровень ТГ (>500 нг/мл), эти больные были исключены из указанного анализа. У оставшихся 18 больных с истинно положительными результатами ПЭТ-КТ средний уровень ТГ составил 170 ± 158 нг/мл. У 6 больных с истинно отрицательными результатами ПЭТ-КТ средний уровень ТГ составил 22 ± 23 нг/мл (табл. 3).

Обсуждение

В исследовании S.J. Rosenbaum-Krumme и соавт. ПЭТ-КТ, выполненная в дополнении к первой ^{131}I -СВТ, позволила уточнить стадию в 9 % случаев и поменять тактику ведения в 21 % [7]. При этом прогностическая ценность отрицательного результата ПЭТ-КТ в отношении полной ремиссии в ходе 3-летнего наблюдения составила 85 %. Авторы рекомендуют проводить ПЭТ-КТ всем больным с высоким риском ДРЩЖ в ходе 1-го курса РИТ [13]. В исследовании С. Nascimento и соавт. ПЭТ-КТ оказалась более чувствительной в выявлении метастатических очагов, чем ^{131}I -СВТ, но в итоге авторы сделали вывод, что эти методы дополняют друг друга: 41 % очагов были обнаружены только при ПЭТ-КТ, 31 % очагов — только при ^{131}I -СВТ [10].

Похожие результаты мы получили в нашем исследовании: в 42,5 % случаев при ПЭТ-КТ были обнаружены дополнительные (ранее не выявленные при ^{131}I -СВТ) очаги, в том числе в 11 (27,5 %) случаях — отдаленные метастазы. В 15 % случаев метастатические очаги были визуализированы только при ^{131}I -СВТ, в том числе в 4 (10 %) случаях диагностированы метастазы в легких.

В нескольких исследованиях продемонстрирована значимость высокого преаблиционного уровня ТГ как независимого предиктора сохранения опухолевых

Таблица 3. Распределение пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы в зависимости от истинности результатов позитронной эмиссионной томографии и клинико-морфологических характеристик

Table 3. Distribution of patients with differentiated thyroid cancer depending on the accuracy of positron emission tomography results and clinical and morphological characteristics

Характеристика Characteristics	Все пациенты (n = 40) All patients (n = 40)	Пациенты с истинно положительным результа- том (n = 27) Patients with true positive result (n = 27)	Пациенты с истинно отрицательным результатом (n = 6) Patients with true negative result (n = 6)	p
Женщины, абс. (%) Female, abs. (%)	31 (77,5)	22 (81,5)	3 (50,0)	0,132
Мужчины, абс. (%) Male, abs. (%)	9 (22,5)	5 (18,5)	3 (50,0)	
Пациенты в возрасте, абс. (%): Patients aged, abs. (%):				0,616
<45 лет <45 years	14 (35,0)	6 (22,2)	2 (33,3)	
≥45 лет ≥45 years	26 (65,0)	21 (77,8)	4 (66,7)	
Средний возраст, лет: Mean age, years:				0,321
M ± m	52 ± 16	57 ± 15	50 ± 14	
Me	54	55	53	
Пациенты с опухолями, абс. (%): Patients with tumors, abs. (%):				0,656
первичными primary	21 (52,5)	13 (48,1)	4 (66,7)	
рецидивными recurrent	19 (47,5)	14 (51,9)	2 (33,3)	
Число случаев в зависимости от гис- тологического варианта, абс. (%): Number of cases depending on the histological variant, abs. (%):				0,283
папиллярный papillary	26 (65)	16 (59,3)	4 (66,7)	
фолликулярный follicular	7 (17,5)	7 (25,9)	0	
агрессивный aggressive	7 (17,5)	4 (14,8)	2 (33,3)	
Пациенты с размером первичной опухоли, абс. (%): Patients with primary tumor size, abs. (%):				0,654
pT3, pT4	28 (70,0)	20 (74,1)	4 (66,7)	
pT1, pT2	12 (30,0)	7 (25,9)	2 (33,3)	
Пациенты с вовлечением лимфатиче- ских узлов шеи (pN1a, pN1b), абс. (%) Patients with cervical lymph nodes involved (pN1a, pN1b), abs. (%)	23 (57,5)	14 (51,9)	4 (66,7)	0,664
Пациенты без вовлечения лимфати- ческих узлов шеи, абс. (%) Patients with no involvement of cervical lymph nodes, abs. (%)	17 (42,5)	13 (48,1)	2 (33,3)	
Пациенты с уровнем стимулирован- ного тиреоглобулина*, абс. (%): Patients with stimulated thyroglobulin level*, abs. (%):				0,001
<20 нг/мл <20 ng/mL	10 (27,0)	3 (12,0)	5 (83,3)	
>20 нг/мл >20 ng/mL	27 (73,0)	22 (88,0)	1 (16,7)	

Окончание табл. 3

The end of table 3

Характеристика Characteristics	Все пациенты (n = 40) All patients (n = 40)	Пациенты с истинно положительным результа- том (n = 27) Patients with true positive result (n = 27)	Пациенты с истинно отрицательным результатом (n = 6) Patients with true negative result (n = 6)	p
Средний уровень тиреоглобулина**, нг/мл: Mean thyroglobulin level**, ng/mL: M ± m Me	133 ± 165 53	170 ± 158 132	22 ± 23 16	0,001

*Число пациентов составило 37, так как зарегистрировано 3 случая персистенции антител к тиреоглобулину; среди пациентов с истинно положительным результатом — 25. **Число пациентов с уровнем тиреоглобулина <500 нг/мл составило 30, среди пациентов с истинно положительным результатом — 18.

*Number of patients was 37, because there were 3 cases of persistent anti-thyroglobulin antibodies; 25 among patients with true positive result. **Number of patients with thyroglobulin <500 ng/mL was 30 (and 18 among patients with true positive result).

очагов [14] и чувствительных к фтордезоксиглюкозе метастазов [15], а также плохого ответа на 1-й курс РЙТ [16–18]. Результаты нашего анализа подтверждают эти данные. Высокий преаблиционный уровень стимулированного ТГ оказался единственным независимым предиктором наличия ПЭТ-КТ-позитивных метастатических очагов ($p = 0,001$). Среднее значение ТГ у пациентов с истинно положительными результатами ПЭТ-КТ (170 ± 158 нг/мл) было статистически значимо выше, чем у пациентов с истинно отрицательными (22 ± 23 нг/мл, $p < 0,05$).

Чувствительность ПЭТ-КТ и СВТ составила соответственно 84,0 и 66,0 %, специфичность — 75,0 и 87,5 %, точность — 82,5 и 70,0 %, прогностическая значимость положительного результата — 93,0 и 95,0 %, отрицательного результата — 54,5 и 39,0 %.

Заключение

Результаты настоящего исследования соотносятся с данными научной литературы. Применение ПЭТ-КТ в общем комплексном обследовании больных ДРЩЖ на этапе 1-го курса РЙТ позволяет получить важную информацию о распространенности опухолевого процесса, дополняющую результаты ^{131}I -СВТ. В основном это происходит благодаря раннему обнаружению радиойодрефрактерных метастатических очагов.

Таким образом, при высоком риске прогрессирования ДРЩЖ, а также при подозрении на персистенцию опухоли в случае высокого преаблиционного уровня ТГ ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой может быть рекомендована уже на этапе 1-го курса РЙТ для завершения стадирования заболевания и стратификации риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kitahara C.M., Devesa S.S., Sosa J.A. Increases in thyroid cancer incidence and mortality—reply. JAMA 2017;318(4):390–1. DOI: 10.1001/jama.2017.7910.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Santhanam P., Solnes L.B., Rowe S.P. Molecular imaging of advanced thyroid cancer: iodinated radiotracers and beyond. Med Oncol 2017;34(12):189. DOI: 10.1007/s12032-017-1051-x.
- Fatourechi V., Hay I.D., Mullan B.P. et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? Thyroid 2000;10(7):573–7. DOI: 10.1089/thy.2000.10.573.
- Sheikh A., Polack B., Rodriguez Y., Kuker R. Nuclear molecular and theranostic imaging for differentiated thyroid cancer. Mol Imaging Radionucl Ther 2017;26(Suppl 1):50–65. DOI: 10.4274/2017.26.suppl.06.
- Choudhury P.S., Gupta M. Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond. Br J Radiol 2018;91(1091):20180136. DOI: 10.1259/bjr.20180136.
- Rosenbaum-Krumme S.J., Gorges R., Bockisch A., Binse I. ^{18}F -FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. Eur J Nucl Med Mol Imag 2012;39(9):1373–80. DOI: 10.1007/s00259-012-2065-4.
- Lee J.W., Lee S.M., Lee D.H., Kim Y.J. Clinical utility of ^{18}F -FDG PET/CT concurrent with ^{131}I therapy in intermediate-to-high-risk patients with differentiated thyroid cancer: dual-center experience with 286 patients. J Nucl Med 2013;54(8):1230–6. DOI: 10.2967/jnumed.112.117119.
- Gaertner F.C., Okamoto S., Shiga T. et al. FDG PET performed at thyroid remnant ablation has a higher predictive value for long-term survival of high-risk patients with well-differentiated thyroid cancer than radioiodine uptake. Clin Nucl Med 2015;40(5):378–83. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000699.
- Nascimento C., Borget I., Al Ghuzlan A. et al. Postoperative fluorine-18-fluoro-

- deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25:437–44. DOI: 10.1089/thy.2014.0320.
11. Triviño Ibáñez E.M., Muros M.A., Torres Vela E., Llamas Elvira J.M. The role of early ¹⁸F-FDG PET/CT in therapeutic management and ongoing risk stratification of high/intermediate-risk thyroid carcinoma. *Endocrine* 2015;51(3):490–8. DOI: 10.1007/s12020-015-0708-5.
 12. Qiu Z.-L., Wei W.-J., Shen C.-T et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I-WBS at first postablation, negative Tg and progressively increased TgAb level. *Sci Rep* 2017;7(1):2849. DOI: 10.1038/s41598-017-03001-7.
 13. Ruhlmann M., Binse I., Bockisch A., Rosenbaum-Krumme S.J. Initial [¹⁸F] FDG PET/CT in high-risk DTC patients. A three-year follow-up. *Nuklearmedizin* 2016;55:99–103. DOI: 10.3413/Nukmed-0766-15-09.
 14. Chang Y.W., Kim H.S., Jung S.P. et al. Pre-ablation stimulated thyroglobulin is a better predictor of recurrence in pathological N1a papillary thyroid carcinoma than the lymph node ratio. *Int J Clin Oncol* 2016;21:862–8. DOI: 10.1007/s10147-016-0956-2.
 15. Cho S.G., Kwon S.Y., Kim J. et al. Risk factors of malignant fluorodeoxyglucose-avid lymph node on preablation positron emission tomography in patients with papillary thyroid cancer undergoing radioiodine ablation therapy. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(16):e14858. DOI: 10.1097/MD.00000000000014858.
 16. Shangguan L., Fang S., Zhang P. et al. Impact factors for the outcome of the first ¹³¹I radiotherapy in patients with papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Ann Nucl Med* 2019;33:177–83. DOI: 10.1007/s12149-018-01321-w.
 17. Liu M., Cheng L., Jin Y. et al. Predicting ¹³¹I-avidity of metastases from differentiated thyroid cancer using ¹⁸F-FDG PET/CT in postoperative patients with elevated thyroglobulin. *Sci Rep* 2018;8(1):4352. DOI: 10.1038/s41598-018-22656-4
 18. Kwon S.Y., Kim J., Jung S.H. et al. Preablative stimulated thyroglobulin levels can predict malignant potential and therapeutic responsiveness of subcentimeter-sized, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-avid cervical lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2016;41(1):e32–8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000889.

Вклад авторов

Т.М. Гелиашвили: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, курирование пациентов, критический анализ научной литературы, написание текста статьи;

А.В. Важенин, В.В. Крылов: научное консультирование;

Т.П. Березовская: написание текста статьи;

Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева: выполнение инструментальных диагностических исследований, обзор публикаций по теме статьи;

П.И. Гарбузов: научное редактирование.

Authors' contributions

T.M. Geliashvili: developing the research design, obtaining data for analysis, patient supervision, critical analysis of scientific literature, article writing; A.V. Vazhenin, V.V. Krylov: scientific advice;

T.P. Berezovskaya: article writing;

E.B. Vasilieva, N.G. Afanasieva: instrumental diagnostics, reviewing of publications on the article's theme;

P.I. Garbuzov: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.М. Гелиашвили / T.M. Geliashvili: <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

А.В. Важенин / A.V. Vazhenin: <http://orcid.org/0000-0002-7807-8479>

Т.П. Березовская / T.P. Berezovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-3549-4499>

Е.Б. Васильева / E.B. Vasilieva: <http://orcid.org/0000-0003-1285-2182>

В.В. Крылов / V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

П.И. Гарбузов / P.I. Garbuzov: <https://orcid.org/0000-0002-2041-8717>

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 study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (протокол заседания № 7 от 09.11.2018).

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 A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center (protocol No. 7 from 09.11.2018).

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

Статья поступила: 14.11.2020. **Принята к публикации:** 21.12.2020.

Article submitted: 14.11.2020. **Accepted for publication:** 21.12.2020.

Микрохирургическая реконструкция твердого неба после резекций по поводу злокачественных опухолей

М.В. Болотин¹, А.М. Мудунов², В.Ю. Соболевский¹, А.А. Ахундов¹, И.М. Гельфанд¹, С.В. Сапроматдзе¹

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

²Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Михаил Викторович Болотин bolotin1980@mail.ru

Введение. Основные цели реконструкции твердого неба – разграничение полости носа и рта, восстановление функций жевания, глотания, речеобразования, получение хорошего эстетического результата, создание условий для стоматологической реабилитации. Выбор того или иного метода реконструкции определяется такими факторами, как характер и локализация дефекта, владение хирургом теми или иными методами реконструкции, онкологический прогноз, пожелания пациента.

Цель исследования – проанализировать результаты микрохирургической реконструкции дефектов твердого неба с использованием разных видов лоскутов.

Материалы и методы. С 2014 по 2020 г. у 41 пациента выполнена микрохирургическая реконструкция дефектов твердого и мягкого неба, альвеолярного отростка верхней челюсти. Дефекты передних отделов твердого неба (I, IIc, IIId типов по классификации J.S. Brown, Ib, II, III типов по классификации D.J. Oka) образовались в 13 случаях; все они включали альвеолярный край верхней челюсти той или иной протяженности. Для реконструкции подобных дефектов в 10 случаях использовали лоскуты, имеющие в своем составе ревааскуляризованную кость (в 8 – лоскут с включением угла лопатки, в 2 – малоберцовый лоскут), в 3 случаях – кожно-фасциальные или кожно-мышечные лоскуты (в 2 – лучевой кожно-фасциальный лоскут, в 1 – кожно-мышечный лоскут передней поверхности бедра). Дефекты задних отделов твердого неба (Ib типа по классификации J.S. Brown, Ib типа по классификации D.J. Oka) сформировались у 18 пациентов. Для реконструкции подобных дефектов в 17 случаях использовали лучевой кожно-фасциальный лоскут, в 1 – кожно-костно-мышечный малоберцовый аутотрансплантат. Резекция мягкого неба выполнена у 10 пациентов; во всех случаях она носила комбинированный характер: в блок удаляемых тканей включали боковую стенку ротоглотки. Ни в одном наблюдении дефект не распространялся на противоположную сторону. Для реконструкции подобных дефектов во всех случаях использовали лучевой кожно-фасциальный лоскут.

Результаты. Тотальный некроз лоскута развился у 6 (15 %) пациентов вследствие венозного тромбоза на 2, 3 и 6-е сутки после оперативного вмешательства, у 2 пациентов – вследствие артериального тромбоза на 2-е сутки. Хорошее качество речи достигнуто у 33 (80 %) пациентов, удовлетворительное – у 6 (15 %), ринолалия отмечена у 2 (5 %). У всех пациентов с дефектами задних отделов твердого неба и дефектами мягкого неба получен отличный эстетический результат. У пациентов с дефектами передних отделов твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти в 10 случаях получен отличный эстетический результат, в 5 – хороший. У 3 пациентов эстетический результат был неудовлетворительным в связи с рубцовой деформацией средней зоны лица.

Заключение. При субтотальных дефектах твердого неба и дефектах передних его отделов (I, IIb, IIc типов по классификации J.S. Brown, II, III типов по классификации D.J. Oka) возникает необходимость в восстановлении альвеолярного края верхней челюсти, и для этой цели лучше подходят лоскуты, имеющие в своем составе ревааскуляризованную кость. Методом выбора является применение костно-мышечного лоскута с включением угла лопатки. В случае небольшой горизонтальной протяженности, задней локализации и минимального дефекта альвеолярного края верхней челюсти или его отсутствия (Ia, Ib типы по классификации J.S. Brown, Ia, Ib типы по классификации D.J. Oka, V тип по классификации M.A. Aratany), а также в случае дефектов мягкого неба методом выбора считается применение лучевого кожно-фасциального лоскута.

Ключевые слова: микрохирургия, дефекты твердого неба, лоскут с включением угла лопатки, лучевой кожно-фасциальный лоскут, верхняя челюсть, онкология

Для цитирования: Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.Ю. и др. Микрохирургическая реконструкция твердого неба после резекций по поводу злокачественных опухолей. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):25–31.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-25-31



Microsurgical reconstruction of the hard palate after resections for malignant tumors

M. V. Bolotin¹, A. M. Mudunov², V. Yu. Sobolevsky¹, A. A. Akhundov¹, I. M. Gelfand¹, S. V. Sapromatdze¹

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

²Lapino Clinical Hospital, 111 1st Uspenskoe Hwy, Lapino Village, Odintsovsky Dst., Moscow Region, Russia

Background. The main aims of hard palate reconstruction include separation of the nasal and oral cavities, restoration of chewing, swallowing, speech, ensuring good aesthetic results, and preparation for dental rehabilitation. The choice of reconstruction method is determined by such factors as the nature and location of the defect, surgeon's experience in certain reconstruction methods, cancer prognosis, and patient's preference.

The study objective is to analyze the results of microsurgical reconstruction of hard palate defects using different types of flaps.

Materials and methods. Forty-one (41) patients underwent microsurgical reconstruction of defects of the hard palate, soft palate, and alveolar process between 2014 and 2020. Defects of the anterior portion of the hard palate (grade I, IIc, IIId according to the classification of J.S. Brown; grade IB, II, III according to the classification of D.J. Okay) were formed in 13 cases; all of them involved the alveolar margin of the maxilla to some extent. To repair these defects, we used flaps containing revascularized bone ($n = 10$; scapular tip flaps in 8 patients and fibular flaps in 2 patients) and fasciocutaneous or musculocutaneous flaps ($n = 3$; radial fasciocutaneous flaps in 2 patients and musculocutaneous flap from the anterior surface of the thigh in 1 patient). Defects of the posterior portion of the hard palate (grade Ib according to the classification of J.S. Brown; grade Ib according to the classification of D.J. Okay) were formed in 18 patients. To repair these defects, we used radial fasciocutaneous flaps ($n = 17$) and fibular autologous graft containing skin, muscles, and bone ($n = 1$). Soft palate resection was performed in 10 patients; all surgeries were combination, since the lateral oropharyngeal wall was included in the block of removed tissues. None of the patients had the opposite side affected. These defects were repaired using radial fasciocutaneous flaps.

Results. Six patients (15 %) developed total flap necrosis due to venous thrombosis on days 2, 3, and 6 postoperatively; two patients developed flap necrosis due to arterial thrombosis 2 days postoperatively. Good speech quality was achieved in 33 patients (80 %), while 6 patients (15 %) had satisfactory speech; rhinolalia was observed in 2 patients (5 %). All patients with defects of the posterior hard palate and of the soft palate had excellent aesthetic results. Among participants with defects of the anterior hard palate and alveolar process, 10 patients had excellent aesthetic results, while 5 individuals had good results. Three patients had unsatisfactory results due to scarring in the middle portion of the face.

Conclusion. Patients with subtotal defects of the hard palate and defects of its anterior portion (grade I, IIb, IIc according to the classification of J.S. Brown; grade II, III according to the classification of D.J. Okay) require repair of the alveolar margin of the maxilla; flaps containing revascularized bone are preferable in this case. The method of choice is defect repair using musculoskeletal scapular tip flap. In patients with short defects, defects located posteriorly, minimal or no defect of the alveolar margin of the maxilla (grade Ia, IB according to the classification of J.S. Brown; grade Ia, Ib according to the classification of D.J. Okay; grade V according to the classification of M.A. Aramany), soft palate defects, radial fasciocutaneous flaps should be used.

Key words: microsurgery, hard palate defects, scapular tip flap, radial fasciocutaneous flap, maxilla, oncology

For citation: Bolotin M.V., Mudunov A.M., Sobolevsky V.Yu. et al. Microsurgical reconstruction of the hard palate after resections for malignant tumors. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):25–31. (In Russ.).

Введение

Злокачественные опухоли слизистой оболочки твердого неба чаще всего представлены плоскоклеточным раком или опухолями из малых слюнных желез. Несколько реже встречаются первично-костные опухоли – хондросаркома, остеосаркома. Нередко изначально опухоль располагается на слизистой оболочке ретромолярного треугольника, альвеолярного отростка верхней челюсти, но в связи с тем, что у многих пациентов на момент оперативного вмешательства имеется местно-распространенный процесс категории T2 – T3, в блок удаляемых тканей включается фрагмент твердого неба той или иной протяженности.

Один из первых шагов при планировании реконструкции – оценка характера дефекта и состояния анатомических структур, требующих восстановления, а также оценка функционального дефицита, образовавшегося в результате оперативного вмешательства. Существует два принципиальных подхода к оценке дефекта: 1) по объему резецированных структур, 2) по характеру дефекта, образующегося после заживления раны. Второй подход наиболее часто практикуется в случае съемного протезирования и не предполагает возможности одномоментной реконструкции. И наобо-

рот, оценку дефекта по объему резецированных структур наиболее часто проводят онкологи, специализирующиеся на лечении пациентов с опухолями головы и шеи, челюстно-лицевые, пластические хирурги, которые не учитывают возможности дальнейшего протезирования. Все это препятствует согласованной оценке критических структур дефекта и созданию единого подхода.

В настоящее время предложено более 14 классификаций дефектов верхней челюсти, однако лишь в 2 приводится детальное описание дефектов твердого неба – это классификации D.J. Okay и соавт. [1] и J.S. Brown и соавт. [2].

Основные цели реконструкции твердого и мягкого неба, альвеолярного края верхней челюсти – разграничение полости носа и рта, восстановление жизненно важных функций (жевание, глотание, правильное речеобразование), получение хорошего эстетического результата, создание адекватных условий для дентальной реабилитации. Выбор того или иного метода реконструкции зависит от характера и локализации дефекта, владения хирургом теми или иными методами реконструкции, онкологического прогноза, пожеланий пациента.

При небольшой горизонтальной протяженности, задней локализации и минимальном объеме дефекта (или отсутствии дефекта) альвеолярного края верхней челюсти (Ia, Ib типы по классификации J.S. Brown, Ia, Ib типы по классификации D.J. Okay) основная цель реконструкции заключается в устранении сообщения между полостью носа и рта, и для этой цели прекрасно подходят кожно-фасциальные лоскуты. Использование лучевого кожно-фасциального лоскута считается методом выбора; в работе J.S. Brown и соавт. сообщается о его применении у 87 (85 %) из 102 пациентов [2]. Впервые этот так называемый китайский лоскут был описан G. Yang и соавт. в 1981 г. [3], а также, чуть позже, в 1982 г., R. Song и Y. Gao [4]; суммарно они к этому времени выполнили более 100 успешных пересадок. Из европейских авторов данный лоскут впервые применили W. Muhlbaueг и соавт. в 1981 г. [5]. Основные преимущества лоскута — его тонкость и пластичность, наличие длинной сосудистой ножки, возможность забора одновременно с вмешательством на первичном очаге [6]. Благодаря высокой васкуляризации лоскута в его состав могут быть включены 2 и более изолированные кожные подушки, что позволяет замещать комбинированные дефекты твердого и мягкого неба, слизистой оболочки щеки, боковой стенки ротоглотки [7]. Пластичность лоскута дает возможность реконструировать тотальные дефекты мягкого неба, формируя лоскут в виде дубликатуры. Функциональные результаты реконструкции с использованием лучевого кожно-фасциального лоскута лучше, чем после использования обтураторов. Так, по данным S. de la Ries и соавт., оценка таких функций, как жевание, глотание, речь, а также оценка социальной адаптации и возможности приема пищи в общественных местах была выше после микрохирургической реконструкции [8].

При передних и субтотальных дефектах твердого неба (I, IV, VI типов по M.A. Aramany, II тип по P.G. Cordieгo, I, Ib, Ic типов по J.S. Brown, II, III типов по D.J. Okay) возникает необходимость восстановления альвеолярного края верхней челюсти, и для этой цели лучше подходят лоскуты, имеющие в своем составе реваскуляризованную кость. В своем обзоре J.S. Brown и соавт. анализируют 127 случаев реконструкции подобных дефектов [2]. В большинстве случаев ($n = 63$) использовался малоберцовый лоскут, несколько реже — подвздошный ($n = 24$), лучевой ($n = 21$) лоскуты и лоскут с включением угла лопатки ($n = 26$).

Цель настоящего исследования — проанализировать результаты микрохирургической реконструкции дефектов твердого неба с использованием разных видов лоскутов.

Материалы и методы

С 2014 по 2020 г. у 41 пациента выполнена микрохирургическая реконструкция дефектов твердого и мяг-

кого неба, альвеолярного отростка верхней челюсти. По поводу первичного опухолевого процесса операция выполнена у 27 (66 %) пациентов, по поводу рецидива, возникшего после химиолучевого, комбинированного или комплексного лечения, — у 12 (29 %). Отсроченная реконструкция по поводу рубцовой деформации после ранее проведенного хирургического вмешательства выполнена у 2 (5 %) пациентов.

У большинства пациентов на момент оперативного вмешательства имелся местно-распространенный опухолевый процесс, соответствовавший категории T2 — в 20 (51 %) случаях, T3 — в 11 (28 %), T4 — в 3 (8 %). Локализованный процесс, соответствовавший категории T1, был диагностирован у 5 (13 %) пациентов.

Для оценки характера дефекта мы использовали классификации D.J. Okay и соавт. и J.S. Brown и соавт.

При оценке характера дефекта по системе D.J. Okay и соавт. получены следующие данные:

- Ia тип — 5 (12 %) случаев;
- Ib тип — 3 (7 %);
- II тип — 8 (20 %);
- III тип — 5 (12 %);
- комбинированный дефект: Ib тип + дефект слизистой оболочки ретромолярной области + дефект венечного отростка нижней челюсти — 8 (20 %);
- комбинированный дефект: Ib тип + дефект слизистой оболочки ретромолярной области + дефект венечного отростка нижней челюсти + дефект боковой стенки ротоглотки — 1 (5 %);
- комбинированный дефект: Ib тип + дефект слизистой оболочки ретромолярной области + сегментарный дефект нижней челюсти — 1 (2 %);
- комбинированный дефект мягкого неба и боковой стенки ротоглотки — 10 (22 %).

При оценке характера дефекта по системе J.S. Brown и соавт. получены следующие данные:

- Ia тип — 5 (12 %) случаев;
- Ib тип — 7 (17 %);
- Ic тип — 2 (5 %);
- Id тип — 3 (7 %);
- Ia тип — 1 (2 %);
- Ib тип — 3 (7 %);
- комбинированный дефект: Ib тип + дефект слизистой оболочки ретромолярной области + дефект венечного отростка нижней челюсти — 8 (20 %);
- комбинированный дефект: Ib тип + дефект слизистой оболочки ретромолярной области + дефект венечного отростка нижней челюсти + дефект боковой стенки ротоглотки — 1 (5 %);
- комбинированный дефект: Ib тип + дефект слизистой оболочки ретромолярной области + сегментарный дефект нижней челюсти — 1 (2 %);
- комбинированный дефект мягкого неба и боковой стенки ротоглотки — 10 (22 %).

Подход к выбору метода реконструкции в нашей работе, в отличие от большинства имеющихся в настоящее время алгоритмов, опирался не на оценку образующегося после удаления опухоли дефекта, а на оценку объема планируемой резекции, которая определяется распространенностью опухолевого процесса. Данный подход, на наш взгляд, более логичен с онкологической точки зрения. Наиболее важные параметры, которые должны оцениваться:

1. Горизонтальная распространенность резекции.
2. Латеральная распространенность резекции.
3. Объем резекции окружающих структур.

При оценке горизонтальной и латеральной распространенности резекции выделяют следующие зоны твердого неба: правая передняя, правая задняя, левая передняя и левая задняя. Условной границей между передними и задними зонами является горизонтальная линия, проведенная через клыки, между правыми и левыми зонами – срединная линия (рис. 1).

Дефекты передних отделов твердого неба (I, II, III типы по классификации J.S. Brown, I, II, III типы по классификации D.J. Okay) наблюдались у 13 пациентов и во всех случаях включали альвеолярный край верхней челюсти той или иной протяженности. В 11 наблюдениях дефект включал контралатеральный фрагмент твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти. Для реконструкции подобных дефектов в 10 случаях использовались лоскуты, имеющие в своем составе реваascularизированную кость: лоскут с включением угла лопатки – в 8; малоберцовый лоскут – в 2. В 3 случаях применялись кожно-фасциальные или кожно-мышечные лоскуты: лучевой кожно-фасциальный лоскут – в 2, кожно-мышечный лоскут передней поверхности бедра – в 1.

Дефекты задних отделов твердого неба (Ib тип по классификации D.J. Okay, Ib тип по классификации J.S. Brown) наблюдались у 18 пациентов. В 8 случаях имелся изолированный дефект твердого неба, в 10 слу-

чаях дефект носил комбинированный характер (поскольку у большинства пациентов на момент постановки диагноза процесс был местно-распространенным (категорий T2, T3)). В блок резецируемых тканей помимо фрагмента твердого неба и задних отделов альвеолярного отростка верхней челюсти у 8 пациентов включали слизистую оболочку ретромолярной области и венечный отросток нижней челюсти, у 1 – боковую стенку ротоглотки, у 1 – суставной отросток нижней челюсти с экзартикуляцией в височно-нижнечелюстном суставе. Лишь в одном случае отмечалось распространение процесса на противоположную сторону.

Для реконструкции подобных дефектов в 17 наблюдениях использовали лучевой кожно-фасциальный лоскут, в одном наблюдении – кожно-костно-мышечный малоберцовый аутооттрансплантат.

Резекция мягкого неба выполнена у 10 пациентов и во всех случаях носила комбинированный характер: в блок удаляемых тканей включали боковую стенку ротоглотки. Ни в одном наблюдении дефект не распространялся на противоположную сторону. Для реконструкции подобных дефектов во всех случаях применяли лучевой кожно-фасциальный лоскут.

Результаты

Тотальный некроз лоскута развился в 6 (15 %) случаях вследствие венозного тромбоза на 2, 3 и 6-е сутки после оперативного вмешательства и в 2 случаях вследствие артериального тромбоза на 2-е сутки. В 1 наблюдении на 2-е сутки после оперативного вмешательства обнаружена напряженная гематома в зоне формирования микроанастомозов без признаков нарушения перфузии лоскута, что потребовало выполнения экстренного оперативного вмешательства.

Результаты реконструкции оценивали не ранее чем через 6 мес после оперативного вмешательства с помощью опросника EORTC QLQ-H&N35 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life

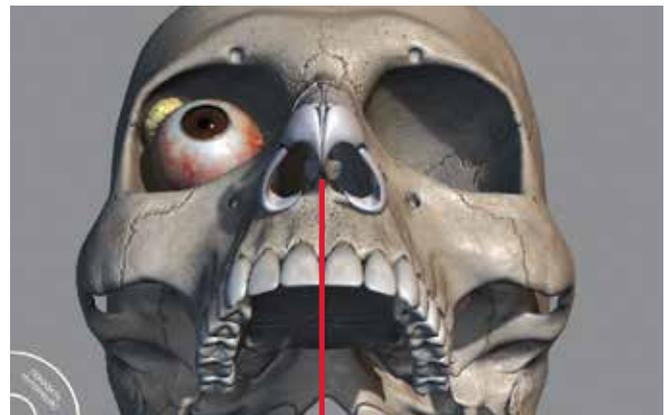
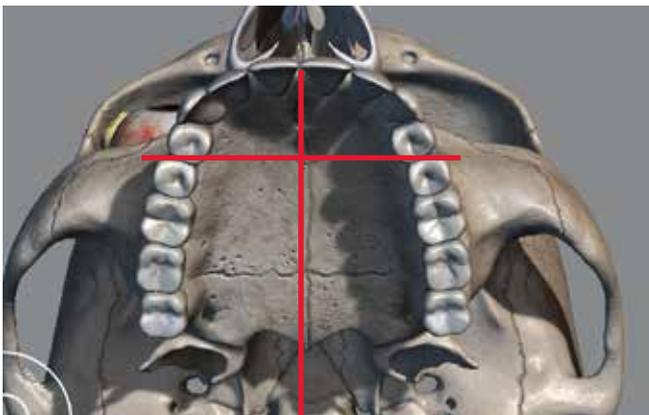


Рис. 1. Схематическое деление твердого неба на зоны

Fig. 1. Scheme of hard palate division into zones

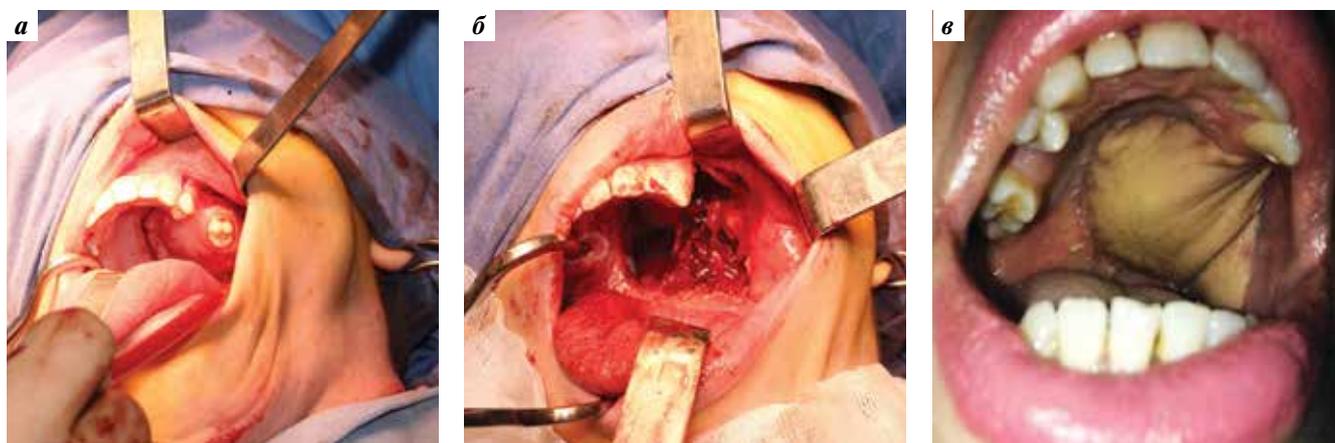


Рис. 2. Мукоэпидермоидный рак из клеток малых слюнных желез твердого неба слева: а – до операции; б – вид раны после удаления опухоли; в – вид ротовой полости через 6 мес после пластики дефекта лучевым кожно-фасциальным лоскутом

Fig. 2. Mucoepidermoid cancer originating from small salivary glands of the hard palate on the left side: а – before surgery; б – defect after tumor removal; в – oral cavity 6 months after defect repair using radial fasciocutaneous flap



Рис. 3. Пациент с рецидивом рака слизистой оболочки твердого неба (до хирургического лечения)

Fig. 3. Patient with mucosa cancer affecting the hard palate (before surgical treatment)

questionnaire, head and neck cancer-specific module) по следующим параметрам: качество речи, возможность приема твердой и жидкой пищи, эстетический результат.

Хорошее качество речи получено у 33 (80 %) пациентов, удовлетворительное – у 6 (15 %), ринолалия отмечена у 2 (5 %). Все пациенты, перенесшие резекцию задних отделов твердого неба и мягкого неба, вернулись к приему обычной пищи, а пациенты с дефектами передних отделов твердого неба и альвеолярного края верхней челюсти могли питаться только жидкой или протертой пищей в связи с тем, что ни у одного пациента не была проведена дентальная реабилитация. Однако следует подчеркнуть, что во всех случаях были созданы адекватные условия для установки дентальных имплантатов, и последние не были установлены только из-за финансовых проблем.

У всех пациентов с дефектами задних отделов твердого неба и дефектами мягкого неба получен отличный эстетический результат (рис. 2).

У 10 пациентов с дефектами передних отделов твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти получен отличный эстетический результат (рис. 3, 4), у 5 – хороший. У 3 пациентов получен неудовлетворительный эстетический результат: произошла рубцовая деформация средней зоны лица. При этом в 1 случае для реконструкции был использован костно-кожно-мышечный малоберцовый аутотрансплантат, в 2 – кожно-фасциальный лучевой лоскут.

Заключение

Анализ результатов проведенной нами реконструкции позволяет утверждать, что при передних

Вклад авторов

М.В. Болотин: проведение операций, ассистирование, другое лечение, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: проведение операций, научное редактирование, научное консультирование;

В.Ю. Соболевский: научное редактирование, научное консультирование;

А.А. Ахундов: получение данных для анализа;

И.М. Гельфанд, С.В. Сапромадзе: проведение операций, ассистирование, другое лечение.

Authors' contributions

M.V. Bolotin: performing operations, assisting, other treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing publications on the article's theme, article writing;

A.M. Mudunov: performing operations, scientific editing of the article, scientific advice;

V.Yu. Sobolevsky: scientific editing of the article, scientific advice;

A.A. Akhundov: obtaining data for analysis;

I.M. Gelfand, S.V. Sapromadze: performing operations, assisting, other treatment.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Болотин / M.V. Bolotin: <https://orcid.org/0000-0001-7534-6565>

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

В.Ю. Соболевский / V.Yu. Sobolevsky: <https://orcid.org/0000-0003-3668-0741>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 07.10.2020. **Принята к публикации:** 01.12.2020.

Article submitted: 07.10.2020. **Accepted for publication:** 01.12.2020.

Чресподъязычный доступ в хирургическом лечении орофарингеального рака

А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, М.Г. Костова

ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191014 Санкт-Петербург,
Литейный просп., 37–39

Контакты: Мариана Георгиевна Костова kostova.90@mail.ru

Цель исследования – анализ онкологических и функциональных результатов хирургического лечения рака ротоглотки с применением чресподъязычного доступа.

Материалы и методы. Проанализированы данные о 55 пациентах с раком ротоглотки (T1 – 6 случаев, T2 – 16, T3 – 19, T4 – 14), при хирургическом лечении которых использован чресподъязычный доступ. Данные получены из протоколов операций, историй болезни, документации поликлинического отделения и регионального канцер-регистра. Оценивали частоту осложнений в послеоперационном периоде, характер прогрессирования заболевания, включая все случаи местного рецидива. Для изучения корреляции между факторами опухоли и факторами, характеризующими хирургическое лечение (осложнения в послеоперационном периоде, способ реконструкции), был использован однофакторный анализ с применением теста χ^2 и точного теста Фишера. Влияние факторов опухоли и характера лечения (категория T, степень дифференцировки, периневральное распространение, уровень экспрессии p16, глубина инвазии, распространение опухоли на ротовую полость, адъювантное лечение) на частоту возникновения местных рецидивов исследовано таким же образом. Различия в показателях выживаемости оценивали с помощью логрангового критерия. Результаты сравнивали с данными научной литературы.

Результаты. У 17 (30,9 %) пациентов развились 29 осложнений в послеоперационном периоде. Послеоперационная летальность составила 1,8 %. В 5 (9,1 %) случаях потребовались повторные оперативные вмешательства. Способ реконструкции оказался самым значимым фактором, увеличивающим частоту осложнений с 9,5 % при первичном шве раны глотки до 42,4 % при использовании лоскутов ($p = 0,014$). Возобновили пероральный прием пищи 50 (92,6 %) пациентов в среднем через 15,2 дня после операции. Общая и специфическая 3-летняя выживаемость составила 47 и 51,1 %, в группе пациентов с p16-положительными (22 %) опухолями – 65,6 и 87,5 %, у пациентов с p16-негативными (78 %) опухолями – 40,6 и 46,8 %. У 13 (24 %) пациентов возник местный рецидив. На риск возникновения местного рецидива оказали влияние следующие факторы: p16-негативный статус ($p = 0,048$), глубина инвазии >10 мм ($p = 0,044$) и глубина инвазии >15 мм ($p = 0,003$).

Заключение. Чресподъязычный доступ может рассматриваться как один из вариантов доступа при хирургическом лечении рака ротоглотки.

Ключевые слова: орофарингеальный рак, чресподъязычный доступ, выживаемость, осложнения, рецидивы, летальность

Для цитирования: Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Костова М.Г. Чресподъязычный доступ в хирургическом лечении орофарингеального рака. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):32–43.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-32-43



Transhyoid approach in surgical treatment of oropharyngeal carcinoma

A. V. Karpenko, R. R. Sibgatullin, A. A. Boyko, M. G. Kostova

Leningrad Regional Oncologic Dispensary; 37–39 Liteyny Ave., Saint Petersburg 191104, Russia

The study objective is to assess functional and oncologic results of transhyoid approach used for surgical treatment of oropharyngeal carcinoma.

Materials and methods. Operative records, hospital charts and data from out-patient department of 55 patients (T1 – 6, T2 – 16, T3 – 19, T4 – 14) with oropharyngeal carcinoma operated via a transhyoid approach were reviewed. Postoperative period was reviewed for complications. All oncologic adverse events were registered with special emphasis on the rate of local recurrence. A univariate analysis with chi-square and Fisher's exact test was used to check the correlation between tumor factors and surgical variables (complications, mode of reconstruction). The influence of tumor- and treatment-related variables (T stage, differentiation, perineural invasion, p16 status, depth of invasion, extension to the oral cavity, adjuvant treatment) on the rate of local recurrence was studied in the same way. The log-rank test was used to assess differences in survival curves. The data was compared with other series of patients treated with the same technique.

Results. Seventeen (30,9 %) patients developed 29 complications. There was 1 postoperative death. Five (9,1 %) patients required repeated operation. The mode of reconstruction (primary closure vs flaps) was a major factor influencing the rate of complications. Fifty (92,6 %) patients were able to resume oral diet with a duration of nasogastric tube feeding of 7–35 days. Three-year overall/disease-specific survival

for the whole cohort were 47 and 51,1 %, for p16-positive (22 %) cohort – 65,6 and 87,5 %, for p16-negative (78 %) cohort – 40,6 and 46,8 %. Thirteen (24 %) patients developed a local recurrence. The rate of local recurrence was negatively affected by p16 negativity ($p = 0,048$), depth of invasion >10 mm ($p = 0,044$) and depth of invasion >15 mm ($p = 0,003$).

Conclusion. Transhyoid approach may be considered as a surgical option for treatment of oropharyngeal carcinoma with acceptable rate of complications.

Key words: oropharyngeal carcinoma, transhyoid approach, survival, complications, recurrence, death rate

For citation: Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A., Kostova M.G. Transhyoid approach in surgical treatment of oropharyngeal carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):32–43. (In Russ.).

Введение

Чресподъязычный доступ (ЧД) – один из вариантов доступа при открытых операциях по поводу орофарингеального рака. Разработка этого доступа началась примерно 100 лет назад [1], но, несмотря на столь длительную историю, он не стал очень популярным, что проявляется даже в отсутствии единой терминологии. Разными хирургами он определяется как боковая фаринготомия [1, 2], чресподъязычный [3], чрезглоточный [4] доступ или так называемая pull-through oropharyngotomy [5]. В научной литературе можно встретить мнение о том, что он не обеспечивает широкого и адекватного коридора для удаления злокачественных опухолей этой зоны, а также приводит к неудовлетворительным функциональным результатам [6]. С началом применения новых эндоскопических технологий, использования лазера, хирургических роботов интерес к традиционной открытой хирургии глотки в целом и к ЧД в частности также не вырос. Тем не менее ряд хирургов рассматривает ЧД как альтернативу традиционной мандибулотомии ввиду присущих ей осложнений.

Цель настоящего исследования – анализ онкологических и функциональных результатов хирургического лечения рака ротоглотки с применением ЧД.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 55 пациентов (42 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 39 до 69 лет (средний возраст $57,07 \pm 6,45$), оперированных с применением ЧД с 2009 по 2017 г. Информация для анализа получена из протоколов операций, историй болезни, базы данных поликлинического отделения и регионального канцер-регистра. В исследование были включены только пациенты с плоскоклеточным раком ротоглотки, оперированные на 1-м этапе противоопухолевого лечения. Пациенты с рецидивом заболевания после лучевого лечения ($n = 5$) и с иным гистологическим диагнозом ($n = 2$) были исключены из анализа.

Техника оперативного вмешательства в целом соответствовала описанной в научной литературе [2, 3]. Принципиальным было использование ЧД в тех случаях, когда нижний край опухоли или ее часть, распространяющаяся медиально на корень языка, не позво-

ляли адекватно визуализировать опухоль с применением обычного ротового расширителя. Периоперационная трахеостомия осуществлена во всех случаях. После шейной диссекции мобилизовали боковую стенку глотки от сосудистого пучка шеи, что требовало пересечения и перевязки лицевой и язычной артерий, а также широкой мобилизации подъязычного нерва. Верхний гортанный нерв при этом также сохраняли. С помощью данного маневра создавали пространство, ограниченное боковой стенкой глотки, сосудистым пучком шеи, превертебральной фасцией, основанием черепа и ветвью нижней челюсти с покрывающей ее медиальной крыловидной мышцей. В верхнем этаже данного пространства достаточно часто мог быть визуализирован языкоглоточный нерв, который также мог быть сохранен, если опухоль изолировано поражала корень языка. При распространении опухоли на небную миндалину данный нерв, как правило, резецировали. Аналогично при значительном поражении надподъязычной мускулатуры и/или массивном распространении опухоли на мобильную порцию языка сохранение подъязычного нерва было онкологически нецелесообразным. После фаринготомии на уровне большого рожка подъязычной кости корень языка с опухолью выворачивали в описанное выше пространство, и резекцию производили под контролем зрения и пальпации (рис. 1). Типичная рана с 3 сохраненными нервами после резекции подобной опухоли показана на рис. 2.

Чрезротовой этап предшествовал чресподъязычному при распространении опухоли на небную миндалину, мягкое небо и структуры заднего отдела полости рта (так называемый комбинированный чрезротовой ЧД). Дополняли ЧД рассечением нижней губы, а резекцию – краевой мандибулэктомией при распространении опухоли на ретромолярное пространство и/или десну нижней челюсти (рис. 3, 4). Данная манипуляция не изменяла способ, которым структуры ротоглотки выводились на шею для окончательной резекции.

Дефект ротоглотки устраняли путем наложения первичного шва между остатками корня языка и слизисто-мышечным лоскутом констрикторов глотки (рис. 5) или с помощью лоскутов (как свободных, так и с осевым кровоснабжением). Основными показаниями к использованию лоскутов были обширные дефекты корня



Рис. 1. После радикальной шейной диссекции справа и чресподъязычной фаринготомии корень языка с опухолью, поражающей его правую половину, вывернут на шею для последующей резекции. HN – подъязычный нерв; PT – небная миндалина; Tu – опухоль

Fig. 1. After right radical neck dissection the tongue base with a right-sided tumor has been delivered into the neck for further resection after transhyoid pharyngotomy. HN – hypoglossal nerve; PT – palatine tonsil; Tu – tumor

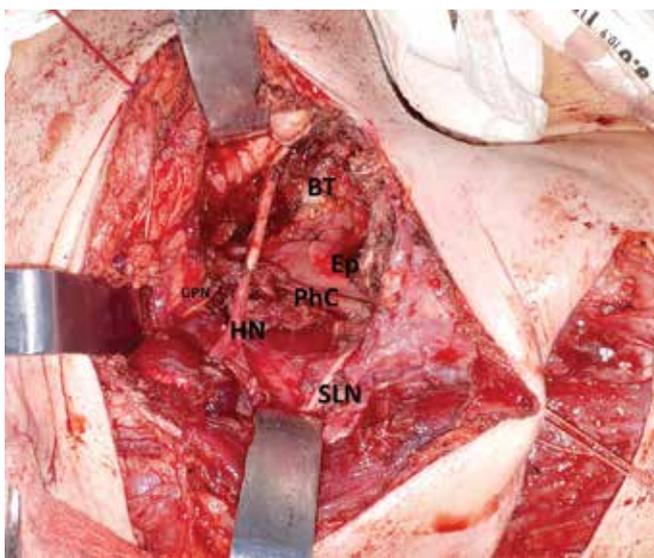


Рис. 2. Операционная рана после удаления опухоли корня языка со всеми 3 сохраненными нервами. BT – остаток корня языка; Ep – надгортаник; GPN – языкоглоточный нерв; HN – подъязычный нерв; PhC – глотка; SLN – верхний гортанный нерв

Fig. 2. Operative wound after resection of the tongue base tumor with all 3 dissected and spared nerves. BT – tongue base remnant; Ep – epiglottis; GPN – glossopharyngeal nerve; HN – hypoglossal nerve; PhC – pharyngeal constrictor remnant; SLN – superior laryngeal nerve

языка, мягкого неба и структур заднего отдела полости рта (рис. 6).

Наличие вируса папилломы человека анализировали ретроспективно путем иммуногистохимического исследования на наличие белка p16INK4a.

Из историй болезни получены данные о частоте осложнений в послеоперационном периоде. Информация об особенностях адъювантного лечения извле-

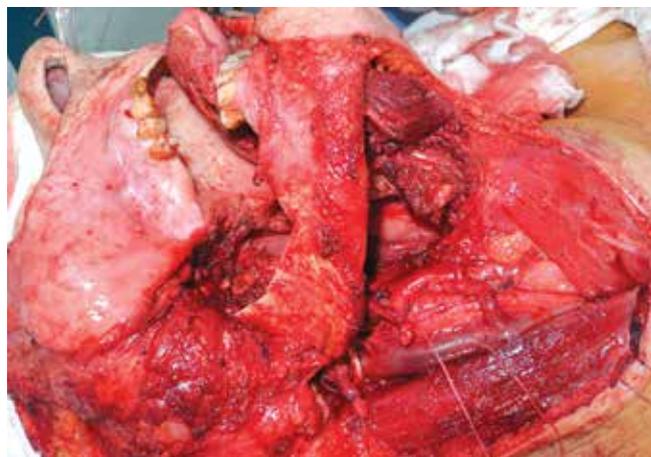


Рис. 3. Операционная рана. Резекция осуществлена чресподъязычным доступом, дополненным рассечением нижней губы, которое предпринималось для облегчения удаления структур ротовой полости, особенно для выполнения краевой резекции нижней челюсти. Подъязычный нерв резецирован из-за распространения опухоли на надподъязычные мышцы

Fig. 3. Operative wound. The tumor was resected via the transhyoid approach facilitated by the lower lip splitting. The latter was performed to facilitate the resection of intraoral structures, especially – performing marginal mandibulectomy. The hypoglossal nerve was resected for oncological reasons

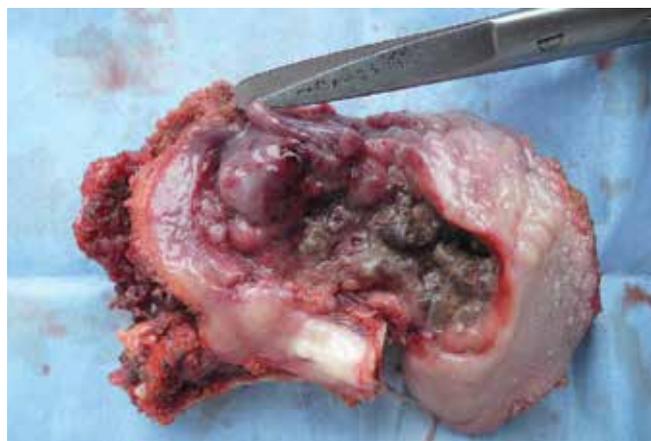


Рис. 4. Макропрепарат после удаления опухоли с использованием чресподъязычного доступа, дополненного рассечением нижней губы. В блок удаленных тканей включены фрагмент нижней челюсти (краевая мандибуэктомия) и значительная часть мобильной порции языка

Fig. 4. Operative specimen after resection via the transhyoid approach facilitated by lower lip splitting and marginal mandibulectomy. The specimen included a significant portion of the mobile tongue

чена из госпитальной компьютерной базы данных. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 23.0 для Windows (Чикаго, США). Выживаемость определяли по методу Каплана–Майера с использованием даты смерти или даты последнего контакта с пациентом. Логранговый критерий использован для оценки различий в параметрах выживаемости. Зарегистрированы все случаи прогрессирования основного заболевания. Отдельно проанализированы все случаи локального рецидива опухоли. Однофакторный анализ с использованием теста χ^2 и точного теста

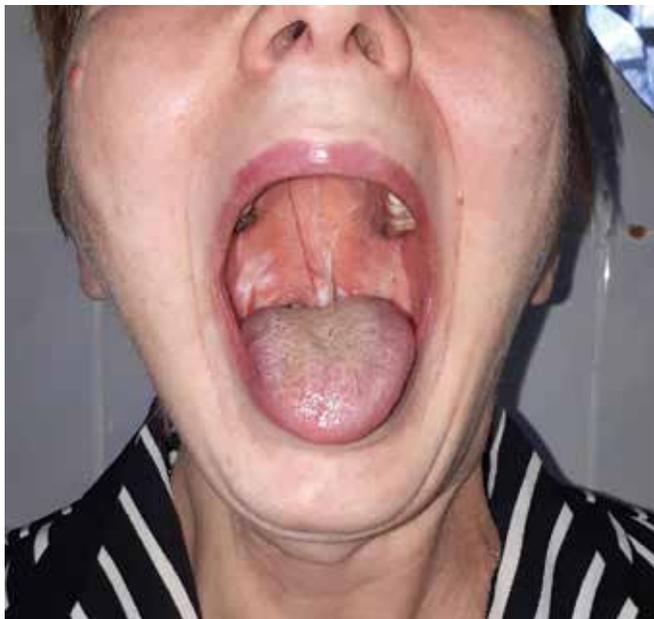


Рис. 5. Внешний вид и подвижность языка в отдаленном периоде после наложения первичного шва глотки. Полное восстановление функции подъязычного нерва

Fig. 5. Appearance and tongue mobility after primary closure of the oropharyngeal wound. Complete recovery of the hypoglossal nerve function

Фишера был проведен для исследования влияния факторов опухоли (категория Т, распространение на ротовую полость) и способа реконструкции (первичный шов или пластика лоскутами) на частоту развития осложнений в послеоперационном периоде. Аналогичным образом исследовали влияние факторов опухоли (категория Т, степень дифференцировки, периневральная инвазия, p16-статус, глубина инвазии, распространение на ротовую полость) и адъювантного лечения на локальный контроль опухоли.

Результаты

Характеристика пациентов, распространенность опухолевого процесса и характер противоопухолевого лечения. Преобладали поражения небной миндалины ($n = 32$) и корня языка ($n = 16$). В случае первичной локализации опухоли на мягком небе поражение распространялось на боковую стенку глотки, что делало невозможным адекватную экспозицию опухоли через рот. У 11 пациентов проведено от 1 до 4 курсов индукционной полихимиотерапии по схеме PF без объективного ответа со стороны опухоли. В объем оперативного вмешательства входила шейная диссекция, которая была двусторонней у 3 пациентов. Наиболее частым типом шейной лимфаденэктомии была модифицированная радикальная шейная диссекция. В 14 случаях при удалении опухоли использован исключительно ЧД. У 41 пациента этому предшествовал чрезротовой этап. В 14 из 41 случая доступ был дополнен рассечением нижней губы, а в объем резекции входила краевая мандибул-

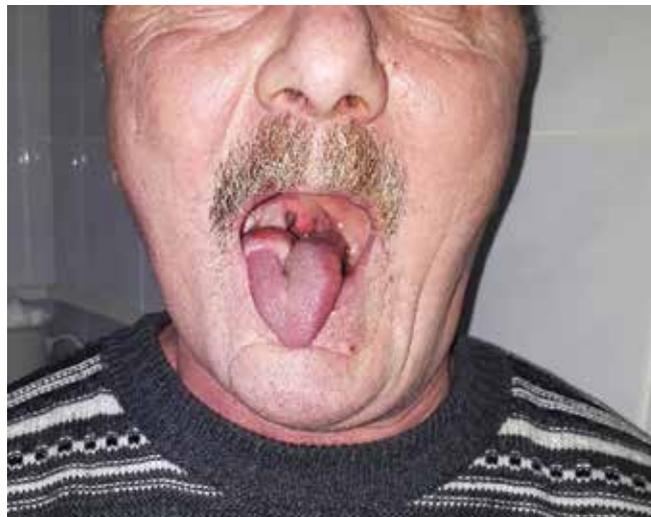


Рис. 6. Устранение послеоперационного дефекта выполнено с помощью свободного переднелатерального бедренного лоскута, позволившего сформировать резецированную часть мобильной порции языка

Fig. 6. Reconstruction was performed with an anterolateral thigh fasciocutaneous free flap due to major involvement of the mobile tongue

эктомия. Устранение глоточного дефекта достигнуто путем наложения первичного шва в 40 % случаев. У 33 пациентов использованы лоскуты – свободные реваascularизированные ($n = 20$) или с осевым кровоснабжением ($n = 13$). Послеоперационное стадирование осуществлялось по 7-й версии классификации TNM [7] (табл. 1).

В большинстве случаев пациенты имели распространенные стадии опухоли: в 60 % случаев диагностированы первичные опухоли, соответствующие индексу pT3–4. В 81,8 % случаев имелось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Суммарно у 90,9 % пациентов установлены III и IV стадии заболевания. В 21 (38,2 %) случае выявлено выраженное распространение опухоли на задние отделы ротовой полости, наиболее часто – на мобильную порцию языка и ретромолярное пространство. Более чем у половины пациентов определены другие неблагоприятные факторы: периневральное распространение – в 47,2 % случаев, макроэстракапсулярное распространение – у 11 (24,4 %) из 45 N-положительных пациентов. Среднее количество метастатически измененных лимфатических узлов у этих пациентов оказалось равным $3,36 \pm 3,48$ (диапазон 1–19). Средняя глубина инвазии оказалась равной $1,36 \pm 0,78$ см (диапазон 0,3–4,0 см) (данные известны только для 46 (83,6 %) пациентов). Адъювантная лучевая терапия проведена у 31 пациента. Во всех случаях это была 3D-конформная лучевая терапия в суммарной дозе 50–70 Гр с одновременным введением цисплатина у 10 пациентов. По разным причинам 19 (38 %) пациентов с III–IV стадией заболевания не прошли рекомендованный курс послеоперационного облучения.

Таблица 1. Характеристика пациентов, распространенность опухолевого процесса, характер противоопухолевого лечения

Table 1. Patients, characteristics, postoperative staging and treatment details

Параметр Parameter	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)	
Локализация: Localization:		
миндалина amygdala	32 (58,2)	
корень языка root of the tongue	16 (29,1)	
мягкое небо soft palate	7 (12,7)	
Распространение на ротовую полость: Advancement in the oral cavity:		
нет no	34 (61,8)	
да yes	21 (38,2)	
в том числе локализация: including localization:		
мобильная порция языка mobile part of the tongue	8	
ретромюлярное пространство retromolar space	5	
мобильная порция языка + ретро- мюлярное пространство mobile part of the tongue + retromolar space	3	
мобильная порция языка + ретро- мюлярное пространство + десна нижней челюсти mobile part of the tongue + retromolar space + mandibular gum	3	
ретромюлярное пространство + слизистая оболочка щеки retromolar space + buccal mucosa	2	
Индукционная полихимиотерапия: Induction chemotherapy:		
да yes	11 (20,0)	
нет no	44 (80,0)	
Шейная диссекция: Cervical dissection:	55 (100,0)	
билатеральная bilateral	3	
модифицированная радикальная modified radical	46	
селективная I–III уровней selective I–III levels	2	
селективная I–IV уровней selective I–IV levels	3	
радикальная radical	5	
расширенная радикальная extended radical	2	
Доступ: Approach:		
чресподъязычный transhyoid	14	
комбинированный чрезротовой чресподъязычный combined transoral transhyoid	41	
в том числе с рассечением нижней губы including lower lip dissection	14	
Реконструкция: Reconstruction:		
первичный шов primary suture	22 (40,0)	
лоскуты flaps	33 (60,0)	
в том числе: including:		
лоскут большой грудной мышцы pectoralis major myocutaneous flap	7	
супраклавикулярный supraclavicular	5	
подподъязычный sub-sublingual	1	
антеролатеральный anterolateral thigh	16	
лучевой radial	4	
Степень дифференцировки: Differentiation grade:		
G1	11 (20,0)	
G2	31 (56,4)	
G3	13 (23,6)	
T-стадия: T stage:		
pT1	6 (10,9)	
pT2	16 (29,1)	
pT3	19 (34,5)	
pT4a	14 (25,5)	
Распространение: Spread of the tumor:		
костная инвазия bone invasion	3	
вовлечение наружных мышц языка involvement of external tongue muscles	11	
периневральное распространение perineural advancement	26 (47,3)	
pN-стадия: pN stage:		
pN0	10 (18,2)	
pN1	10 (18,2)	
pN2	34 (61,8)	
pN3	1 (1,8)	
макроэкстракапсулярное распространение macroextracapsular advancement	11	
p-стадия: p stage:		
I	1 (1,8)	
II	4 (7,3)	
III	10 (18,2)	
IV	40 (72,7)	
p16-статус: p16 status:		
позитивный positive	12 (21,8)	
негативный negative	42 (76,4)	
неизвестный unknown	1 (1,8)	
Адювантная лучевая терапия: Adjuvant radiotherapy:		
нет no	24 (43,6)	
да yes	31 (56,4)	
в том числе в сочетании с химиотерапией in combination with chemotherapy	10	

Осложнения. У 38 (69,1 %) пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. У остальных 17 пациентов отмечено возникновение 29 осложнений (табл. 2). Один пациент умер на 21-е сутки после операции (летальность 1,8 %). Причиной послужила перфоративная язва двенадцатиперстной кишки. Дальнейшие результаты относятся к остающимся 54 пациентам. Серьезные осложнения, потребовавшие возврата в операционную (кровотечение – 3 случая, тотальная потеря лоскута – 3, ревизия сосудистых анастомозов – 3), произошли у 5 пациентов. Послеоперационное воспаление раны на шее оказалось самым частым осложнением – 9 (16,4 %) случаев. Слюнной свищ развился у 4 пациентов (7,3 %), проведено успешное консервативное лечение. При однофакторном анализе установлено, что использование лоскутов для пластики глотки сопровождалось статистически значимым ($p = 0,014$) увеличением числа осложнений (табл. 3). Все пациенты были деканюлированы к 14-му дню после операции (в среднем через $6,60 \pm 2,59$ дня, диапазон 3–14 дней), из них 41 (76 %) – к концу 1-й послеоперационной недели. Возобновили пероральный прием пищи 50 (92,6 %) из 55 пациентов, при этом средний срок кормления через носопищеводный зонд составил $15,2 \pm 9,1$ дня (диапазон 7–35 дней). Тяжелый уровень дисфагии обусловил необходимость наложения постоянной гастростомы у 4 (7,4 %) пациентов. Все эти пациенты были прооперированы по поводу местно-распространенных опухолей (T3 – 1 случай, T4 – 3 случая).

Смертность и выживаемость. К моменту анализа данных умер 31 из 54 пациентов, переживших операцию. Причины смерти представлены в табл. 4. По крайней мере 71 % от всех смертей связаны с прогрессированием орофарингеального рака. Первичное множественное поражение диагностировано у 3 пациентов (рак легких – 1, рак простаты – 1, рак полости рта – 1), при этом рак полости рта, возникший через 3 года после лечения рака ротоглотки, оказался летальным. При среднем сроке наблюдения $35,30 \pm 28,82$ мес (диапазон 3–120 мес) 3-летняя общая выживаемость составила 47,05 %. Выживаемость пациентов с p16-позитивными опухолями ожидаемо оказалась значительно выше, чем показатели пациентов с p16-негативными опухолями. Общая выживаемость в этих группах составила 65,6 и 40,6 %, специфичная выживаемость – 87,5 и 46,8 %. Разница в специфичной выживаемости оказалась статистически значимой ($p = 0,016$).

Местный рецидив возник у 13 (24,1 %) пациентов. Он был диагностирован через 2–33 мес после операции (в среднем через $11,38 \pm 8,16$ мес). Только в 1 случае возникновение местного рецидива зарегистрировано более чем через 2 года с момента хирургического лечения. В 9 случаях рецидив был изолированным, в 4 имело место также прогрессирование по регионарному типу с отдаленными метастазами или без них. Из этих

Таблица 2. Характеристика послеоперационного периода и осложнений
Table 2. Characteristics of the postoperative period and complications

Осложнения (n) Complications (n)	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)
Смерть Death	1 (1,8)
Кровотечение Hemorrhage	3 (5,5)
Тотальная потеря лоскута (n = 33) Total flap loss (n = 33)	3 (9,1)
Сосудистый кризис при микрохирургической реконструкции (n = 20) Vascular crisis in microsurgical reconstruction (n = 20)	2 (10)
Возврат в операционную Return to the operation room	5 (9,1)
Частичный некроз лоскута (n = 33) Partial flap necrosis (n = 33)	5 (15,2)
Воспаление Inflammation	9 (16,4)
Слюнной свищ Salivary fistula	4 (7,3)
Осложнения со стороны донорской раны (n = 33) Complication of the donor wound (n = 33)	2 (6,1)
Выраженная дисфагия (гастростомия) Pronounced dysphagia (gastrostomy)	4 (7,4)

Таблица 3. Факторы, влияющие на частоту осложнений в послеоперационном периоде

Table 3. Factors influencing the complication rate

Фактор Factor	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)	p
T-стадия: T stage: T1–2 (n = 22) T3–4 (n = 32)	5 (22,7) 11 (34,4)	0,545
Метод реконструкции: Reconstruction technique: первичный шов (n = 21) primary suture (n = 21) лоскуты (n = 33) flaps (n = 33)	2 (9,5) 14 (42,4)	0,014

13 случаев 12 оказались неоперабельными. В 1 случае рецидив носил ограниченный, поверхностный характер, что позволило произвести чрезротовое удаление опухоли с последующим курсом лучевой терапии. Данная пациентка жива без признаков заболевания спустя 62 мес после первой операции. Таким образом,

Таблица 4. Причины смерти

Table 4. Causes of death

Причина Cause	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)
Орофарингеальный рак, Oropharyngeal cancer, в том числе including	22 (71,0)
изолированный МР isolated LR	8
изолированный РР isolated RR	3
изолированные ОМ isolated DM	5
МР + РР LR + RR	3
МР + ОМ LR + DM	1
РР + ОМ RR + DM	2
Другие: Other:	4 (12,9)
сердечно-сосудистые заболевания cardiovascular disorders	3
первично множественная опухоль (рак полости рта) primary multiple tumor (oral cancer)	1
Неизвестна Unknown	5 (16,1)
Всего Total	31 (100)

Примечание. МР – местный рецидив; ОМ – отдаленные метастазы; РР – регионарный рецидив.

Note. DM – distant metastases; LR – local relapse; RR – regional relapse.

окончательный локальный контроль достигнут у 42 (77,8 %) из 54 пациентов. Локальный рецидив стал мощным статистически значимым предиктором ухудшения общей 3-летней выживаемости (рис. 7), которая составила 57,11 % у пациентов без местного прогрессирования и 16,51 % у пациентов с местными рецидивами ($p = 0,0001$).

Среди тестированных факторов только статус экспрессии p16 ($p = 0,048$) и глубина инвазии 10 мм ($p = 0,044$) и 15 мм ($p = 0,003$) оказались статистически значимыми (табл. 5). Хотя влияние следующих факторов не достигло уровня статистической значимости, тем не менее их стоит упомянуть. Частота локального рецидива оказалась более чем в 2 раза выше при местно-распространенных опухолях по сравнению с опухолями категории T1–2. Еще более сильное влияние оказало распространение опухоли на ротовую полость. Влияние послеоперационного облучения оказалось менее значительным: частота локального контроля увеличивалась в 1,6 раза.

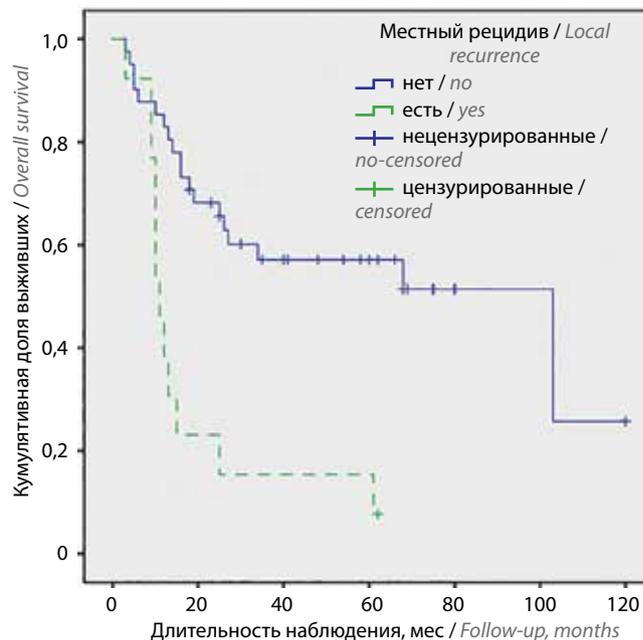


Рис. 6. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость пациентов с местными рецидивами и без них. Различия статистически значимы ($p = 0,0001$)

Fig. 6. Kaplan–Meier overall survival curves for the patients with and without local failure. The difference was statistically significant ($p = 0,000$)

Обсуждение

Возвращение интереса к хирургическому лечению рака ротоглотки связано с широким внедрением новых технологий. Открытые доступы остаются не очень популярными, сообщения о них в научной литературе редки, что делает сравнение результатов не слишком сложной задачей. Результаты 5 серий случаев применения ЧД [2, 3, 8–11] представлены в табл. 6.

Общая частота осложнений в нашем исследовании (30,9 %) находится в диапазоне, который представлен в научной литературе (12,2–45,0 %). Простой анализ наших данных показывает, что при наложении первичного шва глотки риск осложнений в послеоперационном периоде гораздо ниже – 9,5 % (развились только у 2 из 21 пациента). Применение лоскутов, напротив, значительно увеличивает этот риск – практически в 4,5 раза (см. табл. 3). Такая высокая частота осложнений типична для хирургии опухолей головы и шеи, в которой применяются современные методы реконструкции [12–14].

Конечно, применение этих методов реконструкции абсолютно необходимо, так как функционально значимое устранение массивных дефектов глотки, часто распространяющихся на ротовую полость, без применения лоскутов невозможно. Таким образом, достаточно высокая частота осложнений определяется в первую очередь не видом операционного доступа, а общим характером хирургического лечения. Частота наложения постоянной гастростомы (7,3 %) также

Таблица 5. Факторы, влияющие на частоту возникновения местного рецидива

Table 5. Pathological and treatment variables influencing the local recurrence rate

Фактор Factor	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)		p
	n	абс. (%) abs. (%)	
Статус экспрессии p16: p16 status: позитивный positive негативный negative	12 41	0 (0) 12 (29,3)	0,048
T-стадия: T stage: T1–2 T3–4	22 32	3 (13,6) 10 (31,2)	0,199
Дифференцировка: Differentiation grade: G1 G2 G3	11 30 13	4 (36,4) 7 (23,3) 2 (15,4)	0,483
Периневральная инвазия: Perineural invasion: да yes нет no	26 28	6 (23,1) 7 (25,0)	1,000
Глубина инвазии: Invasion depth: ≥10 мм ≥10 mm <10 мм <10 mm	22 24	9 (40,9) 3 (12,5)	0,044
Глубина инвазии: Invasion depth: ≥15 мм ≥15 mm <15 мм <15 mm	11 35	7 (63,6) 5 (14,3)	0,003
Распространение на полость рта: Advancement in the oral cavity: да yes нет no	21 33	8 (38,1) 5 (15,2)	0,1
Адьювантная лучевая терапия: Adjuvant radiotherapy: да yes нет no	31 23	6 (19,4) 7 (30,4)	0,521

укладывается в известный из источников диапазон (0–17 %, см. табл. 6). Все 4 пациента с гастростомой имели опухоли категории T3–4, которые требовали обширной резекции с удалением части мобильной порции языка, так что тяжелая дисфагия в данных случаях определенно не связана напрямую с видом операционного доступа, а скорее с распространенностью опухолевого процесса и в некоторой степени с реабилитационным потенциалом конкретного пациента. Более того, никакие методы противоопухолевой терапии, включая нехирургические, не могут гарантировать таким пациентам возобновление перорального приема пищи [15, 16].

Результаты нашего и других исследований серьезно противоречат попыткам безусловного определения всех открытых хирургических доступов к ротоглотке как функционально и косметически неполноценных, сопряженных с высоким риском хирургических осложнений. Такое определение часто можно встретить как обязательную преамбулу к статьям о внедрении эндоскопических технологий [17, 18]. При соблюдении прецизионной техники, бережном обращении с функционально важными анатомическими структурами восстановление функции происходит достаточно быстро, а временная трахеостома и питание через носопищеводный зонд в течение нескольких дней выглядят приемлемой ношей для пациента онкологического профиля. С онкологической точки зрения локальный контроль, возможно, является наиболее важным критерием эффективности хирургического доступа. В настоящем исследовании наблюдалось закономерное увеличение частоты возникновения местного рецидива с 13,6 % при опухолях T1–2 до 31,2 % при опухолях T3–4. Значение местного контроля невозможно переоценить. Мы полностью разделяем точку зрения O. Lascougue и соавт. [2]: 1) при местном рецидиве перспективы хирургического лечения весьма сомнительны, 2) если он возникает, происходит резкое ухудшение выживаемости. Приведенные выше данные научной литературы свидетельствуют об очень широком разбросе значений частоты локального рецидива – от 4,5 до 48,8 % (см. табл. 6). Если исключить 2 крайних результата (4,5 % в работе M. Roux и соавт. [10] и 48,8 % в работе J.P. Rodrigo и соавт. [11]), то подсчитанная нами частота в 24,1 % не слишком отличается от диапазона 12,5–18,7 %, представленного в оставшихся 3 работах. Такая значительная разница иногда может быть объяснена очевидными факторами, например соотношением пациентов с ранними и распространенными первичными опухолями. Так, в сериях, в которых преобладали опухоли категории T1–2 [2, 9], общая частота местного рецидива была ниже. Более того, O. Lascougue и соавт. [2] в случае опухолей T4 использовали ЧД после жесткого отбора пациентов. Оперированы были только пациенты с начальной инвазией *m. styloglossus*.

Таблица 6. Результаты использования чресподъязычного доступа или боковой фаринготомии: сравнение собственных результатов с данными научной литературы

Table 6. Transhyoid approach or lateral pharyngectomy: our treatment results and literature data

Автор Author	Доступ Approach	n	Число пациентов с T-стадией, % Number of patients with T-stage, %		Частота применения лоскутов, % Frequency of flap using, %	Частота осложнений, % Complications, %	Частота развития слюнного свища, % Frequency of salivary fistula, %	Частота наложения гастростомы, % Frequency of gastrostomy, %	Частота местных рецидивов, % Local relapses, %
			T1–2	T3–4					
О. Лассоургеу и соавт. [2] O. Laccourgeye et al. [2]	Боковая фаринготомия Lateral pharyngotomy	91	80	20	24	27,4	4,3	1,1	18,7
А. Агравал, В.Л. Вениг [3] A. Agrawal, B.L. Wenig [3]	Чресподъязычный доступ Transhyoid approach	41	44,1	55,9	7	12,2	5	17	17,1
Р. Пеллицца и соавт. [8] P. Pelliccia et al. [8]	Малоинвазивная латеральная орофарингэктомия Mini-invasive lateral oropharyngectomy	21	0	100	0	33,3	9,5	0	14,3
А. Бертолин и соавт. [9] A. Bertolin et al. [9]	Боковая фаринготомия Lateral pharyngotomy	64	87,5	12,5 (только T3) (only T3)	0	38	20	1,6	12,5
М. Рух и соавт. [10] M. Roux et al. [10]	Трансоральная трансцервикальная орофарингэктомия Transoral-transcervical oropharyngectomy	44	43	57	100	23	15,9	5	4,5
Ж.П. Родриго и соавт. [11] J.P. Rodrigo et al. [11]	Чресподъязычный доступ Transhyoid approach	84	26	74	0	45	—	2,5	49
Настоящее исследование Our data	Чресподъязычный доступ Transhyoid approach	55	40	60	60	30,9	7,3	7,4	24,1

Такой аккуратный отбор пациентов привел к тому, что частота достижения локального контроля при опухолях T1–2 практически не отличалась от таковой при стадии T4. Обратным примером могут служить результаты J.P. Rodrigo и соавт. [11]. Более половины опухолей категории T4 распространялись на надгортанник. Такой более широкий спектр местно-распространенных опухолей, по всей видимости, был причиной чрезвычайно высокой частоты локального рецидива как во всей когорте пациентов (48,8 %), так и у пациентов с опухолями T4. Очевидно, опухоли, которые формально соответствуют индексу T4a, представляют собой очень разнородную группу, и результаты применения любого из существующих методов лечения будут зависеть от конкретных критериев от-

бора пациентов. Возможно, этим объясняется та существенная разница в результатах использования ЧД в разных сообщениях. Кроме того, глубина инвазии может служить определенным индикатором распространенности опухолевого процесса. В отличие от рака ротовой полости, информация о значении данного параметра для рака ротоглотки достаточно скудна. В данном исследовании прослеживается четкая зависимость между глубиной инвазии и риском развития местного рецидива: более глубокая инвазия резко увеличивает этот риск (см. табл. 5). Этому в значительной степени противоречат результаты единственной работы по ЧД, в которой упоминается данный параметр [10]. Из 44 пациентов в данной серии 57 % имели распространенные первичные опухоли, в 33 случаях глу-

бина инвазии превышала 11 мм. Местный рецидив диагностирован только у 2 (4,5 %) пациентов. Объяснением может служить большая доля пациентов, прошедших адьювантное лечение, однако данное противоречие обуславливает необходимость более глубоких исследований в этом направлении.

Еще одним противоречивым обстоятельством является использование лоскутов для реконструкции глотки. Частота их использования варьирует от 0 [8, 9, 11] до 100 % случаев [10]. Более того, Р. Pelliccia и соавт. [8] обошлись вообще без лоскутов в своей серии пациентов исключительно с опухолями Т3–4, в то время как М. Roux и соавт. [10] использовали лучевой лоскут для каждого пациента, более половины из которых имели относительно небольшой (Т2) размер опухолевого поражения. Аналогично вышесказанному разнородность опухолей Т4 может служить частичным объяснением данному феномену. Наш собственный опыт показывает, что остаток корня языка и слизисто-мышечный лоскут констрикторов глотки обладают определенным потенциалом для наложения двурядного шва глотки. Если дефект глотки ограничен боковой стенкой и прилежащим отделом корня языка, применение лоскутов вряд ли даст какое-либо преимущество. По мере увеличения размеров опухоли, как линейных, так и в глубину, лоскуты становятся все более и более необходимыми. Однофакторный анализ настоящей серии показывает, что оба этих параметра являются статистически значимыми предикторами необходимости использования дополнительного пластического материала (табл. 7). Другой значимый предиктор – распространение на ротовую полость – также статистически значим.

Наконец, ни одно сообщение о раке ротоглотки в настоящее время не может обойтись без упоминания вируса папилломы человека. Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что р16-позитивный рак ротоглотки характеризуется не только лучшей выживаемостью, но и гораздо более высокой частотой достижения локального контроля (см. табл. 5). Фактически он был достигнут в каждом из этих случаев (Т2 – 6 случаев, Т3 – 3, Т4 – 3). Таким образом, относительно высокая частота местного рецидива в определенной степени может быть объяснена тем, что у подавляющего большинства пациентов в этой серии был не ассоциированный с вирусом папилломы человека рак ротоглотки (основной этиологический фактор – курение). Все вышеперечисленное указывает на то, что оценка эффективности применения ЧД, равно как и любого другого хирургического или нехирургического вида лечения, требует учета большого количества факторов, некоторые из которых могут не укладываться в общепринятые формальные схемы и классификации.

ЧД, конечно, имеет свои недостатки, к которым относятся «слепой» вход в глотку, риск повреждения

Таблица 7. Влияние факторов опухоли на способ реконструкции

Table 7. The influence of the tumor characteristics on the mode of the reconstruction

Фактор Factor	Частота применения лоскутов, % Frequency of flap using, %	p
Т-стадия: T stage Т1–2 (n = 22) Т3–4 (n = 33)	5 (22,7) 28 (84,8)	0,000
Распространение на ротовую полость: Advancement in the oral cavity: нет (n = 34) но (n = 34) да (n = 21) yes (n = 21)	16 (47,1) 17 (80,1)	0,022
Глубина инвазии: Invasion depth: <10 мм (n = 24) <10 mm (n = 24) ≥10 мм (n = 22) ≥10 mm (n = 22)	9 (37,5) 20 (90,9)	0,000
Глубина инвазии: Invasion depth: <15 мм (n = 35) <15 mm (n = 35) ≥15 мм (n = 11) ≥15 mm (n = 11)	19 (54,3) 10 (90,9)	0,036

или даже пересечения подъязычного нерва, иногда достаточно непростая ориентация в хирургической ране, особенно при комбинированном доступе. Но определенные недостатки присущи любому другому оперативному доступу, и накопление практического опыта позволяет справиться в той или иной степени с каждым из них.

Ограничения настоящего исследования связаны с тем, что наша серия включает не очень большое число пациентов, и не все параметры известны для каждого случая. Возможно, функциональные результаты должны были быть исследованы более детально. Тем не менее ввиду редкости подобных сообщений в мировой и отечественной научной литературе настоящее исследование может представлять клинический интерес.

Заключение

Открытые доступы к опухолям ротоглотки играют важную роль в лечении пациентов с орофарингеальным раком. Во-первых, современные эндоскопические технологии требуют дорогостоящего оборудования, которое не всегда доступно в рядовом учреждении здравоохранения, но это не обязательно означает невозможность выполнения хирургического лечения, ориентированного на сохранение функции, примером чего является

настоящая работа. Во-вторых, вышеупомянутые эндоскопические методики в основном применяются на ранних стадиях рака. Попытки расширить показания и использовать малоинвазивные технологии для опухолей Т3–4 редки. Кроме того, хирургия местно-распространенного рака ротоглотки, как правило, требу-

ет применения той или иной реконструктивной методики, а не оставления дефекта для заживления вторичным натяжением – стандартная практика при эндоскопических операциях. Эти обстоятельства определенно оставляют место для открытых доступов, включая и ЧД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trotter W. A method of lateral pharyngotomy for the exposure of large growths of the epilaryngeal region. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1920;13(Laryngol Sect):196–8.
2. Laccourreye O., Benito J., Menard M. et al. Lateral pharyngotomy for selected invasive squamous cell carcinoma of the lateral oropharynx. Part I: How. *Laryngoscope* 2013;123(11):2712–7. DOI: 10.1002/lary.24161.
3. Agrawal A., Wenig B.L. Resection of cancer of the tongue base and tonsil via the transhyoid approach. *Laryngoscope* 2000;110(11):1802–6. DOI: 10.1097/00005537-200011000-00005.
4. Nasri S., Oh Y., Calcaterra T.C. Transpharyngeal approach to base of tongue tumors: a comparative study. *Laryngoscope* 1996;106(8):945–50. DOI: 10.1097/00005537-199608000-00006.
5. Masuda M., Fukushima J., Kadota H. et al. Mandible preserving pull-through oropharyngectomy for advanced oropharyngeal cancer: a pilot study. *Auris Nasus Larynx* 2011;38(3):392–7. DOI: 10.1016/j.anl.2010.08.010.
6. Shah J.P., Patel S.G., Singh B. Pharynx and esophagus. In: Shah J.P., Patel S.G., Singh B. *Jatin Shah's head and neck surgery and oncology*. 4th edn. Philadelphia: Elsevier, 2012. P. 309.
7. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. *TNM classification of malignant tumors*. 7th edn. Oxford: Wiley, 2009.
8. Pelliccia P., Del Pero M.M., Mercier G. et al. Mini-invasive lateral oropharyngectomy for T3–T4a oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(4):1419–25. DOI: 10.1007/s00405-012-2158-5.
9. Bertolin A., Ghirardo G., Lionello M. et al. Lateral pharyngotomy approach in the treatment of oropharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(6):2573–80. DOI: 10.1007/s00405-017-4538-3.
10. Roux M., Dassonville O., Ettaiche M. et al. Transoral-transcervical oropharyngectomy without mandibulotomy, associated to fasciocutaneous radial forearm free-flap reconstruction, for oropharyngeal cancer: Postoperative course, oncologic and functional results, and prognostic factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;134(2):71–6. DOI: 10.1016/j.anorl.2016.11.004.
11. Rodrigo J.P., Diaz-Molina J.P., Moreno C. et al. Oncologic and functional results after transhyoid surgical approach for cancer of the base of tongue. *Head Neck* 2011;33(8):1079–84. DOI: 10.1002/hed.21569.
12. Zhang X., Li M.J., Fang Q.G. et al. A comparison between the pectoralis major myocutaneous flap and the free anterolateral thigh perforator flap for reconstruction in head and neck cancer patients: assessment of the quality of life. *J Craniofacial Surg* 2014;25(3):868–71. DOI: 10.1097/SCS.0000000000000443.
13. Geiger E.J., Basques B.A., Chang C.C. et al. Pedicle *versus* free flap reconstruction in patients receiving intraoperative brachytherapy. *J Plast Surg Hand Surg* 2016;50(4):227–32. DOI: 10.3109/2000656X.2016.1152974.
14. Zafereo M.E., Weber R.S., Lewin J.S. et al. Complications and functional outcomes following complex oropharyngeal reconstruction. *Head Neck* 2010;32(8):1003–11. DOI: 10.1002/hed.21290.
15. Bhayani M.K., Hutcheson K.A., Barringer D.A. et al. Gastrostomy tube placement in patients with oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy or chemoradiotherapy: factors affecting placement and dependence. *Head Neck* 2013;35(11):1634–40. DOI: 10.1002/hed.23200.
16. Ibrahim A.S., Civantos F.J., Leibowitz J.M. et al. Meta-analysis comparing outcomes of different transoral surgical modalities in management of oropharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2019;41(6):1656–66. DOI: 10.1002/hed.25647.
17. Brickman D., Gross N.D. Robotic approaches to the pharynx: tonsil cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47(3):359–72. DOI: 10.1016/j.otc.2014.03.002.
18. Poon H., Li C., Gao W. et al. Evolution of robotic systems for transoral head and neck surgery. Vol. 87. Elsevier, 2018. Pp. 82–88. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.10.020.

Вклад авторов

А.В. Карпенко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Р.Р. Сибгатуллин: анализ полученных данных;
А.А. Бойко: получение данных для анализа;
М.Г. Костова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.V. Karpenko: reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
R.R. Sibgatullin: analysis of the obtained data;
A.A. Boyko: obtaining data for analysis;
M.G. Kostova: reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Карпенко / A.V. Karpenko: <https://orcid.org/0000-0002-4756-1310>

Р.Р. Сибгатуллин / R.R. Sibgatullin: <https://orcid.org/0000-0003-3219-4420>

А.А. Бойко / A.A. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1400-7775>

М.Г. Костова / M.G. Kostova: <https://orcid.org/0000-0003-4597-184X>

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 study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер».

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 Leningrad Regional Oncologic Dispensary.

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

Статья поступила: 19.11.2020. **Принята к публикации:** 21.12.2020.

Article submitted: 19.11.2020. **Accepted for publication:** 21.12.2020.

Нежелательные кожные реакции на применение мультикиназных ингибиторов в лечении рака щитовидной железы

Ф.С. Севрюков¹, Е.В. Бородавина¹, П.А. Исаев¹, В.В. Польшкин¹, А.А. Ильин¹, С.В. Васильков¹,
Ю.А. Панасейкин¹, Д.Н. Дербугов¹, С.А. Иванов¹, С.О. Подвизников², А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

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

Кожные токсические реакции — частое нежелательное явление при противоопухолевой терапии. Они наиболее выражены при лечении мультикиназными ингибиторами, действие которых направлено на конкретные молекулярные мишени. Данная статья посвящена проблеме дерматотоксичности у больных раком щитовидной железы, получающих мультикиназные ингибиторы: сорafenиб, вандетаниб, кабозантиниб и левантиниб. Высокий риск появления кожных токсических реакций у пациентов, получающих эти препараты, диктует необходимость более пристального изучения механизмов развития этих нежелательных явлений с целью достижения контроля над ними.

Ключевые слова: дерматотоксичность, побочные эффекты, мультикиназные ингибиторы, сорafenиб, вандетаниб, кабозантиниб, левантиниб

Для цитирования: Севрюков Ф.С., Бородавина Е.В., Исаев П.А. и др. Нежелательные кожные реакции на применение мультикиназных ингибиторов в лечении рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):44–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-44-49



Side skin reactions of multikinase inhibitors in treatment of thyroid cancer

F.S. Sevryukov¹, E.V. Borodavina¹, P.A. Isaev¹, V.V. Polkin¹, A.A. Ilyin¹, S.V. Vasilkov¹, Yu.A. Panaseykin¹, D.N. Derbugov¹,
S.A. Ivanov¹, S.O. Podvyaznikov², A.D. Kaprin¹

¹National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

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

Dermal toxicity of anti-cancer drugs apparent in patients with thyroid cancer. This side effect appears, in particular, in relation to increased administration of targeted anti-cancer treatment, especially tyrosinkinase inhibitors, towards various receptors of growth factors which are applied in the ethiopathogenesis of a tumor cell. Our article focuses on the dermatotoxicity, designated also as skin reaction, which most frequently occurs in patients treated by tyrosinkinase inhibitors — sorafenib, vandetanib, cabozantinib and lenvatinib. High prevalence of dermatotoxicity, reported by patients, treated with these drugs underscores the need for greater understanding of the pathogenesis and management of this syndrome.

Key words: dermatotoxicity, side effects, multikinase inhibitors, sorafenib, vandetanib, cabozantinib, lenvatinib

For citation: Sevryukov F.S., Borodavina E.V., Isaev P.A. Side skin reactions of multikinase inhibitors in treatment of thyroid cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(4):44–9. (In Russ.).

Введение

Механизм действия таргетной терапии заключается в блокировании роста и распространения клеток злокачественных новообразований и их метастазов путем ингибирования конкретных молекулярных мишеней, участвующих в канцерогенезе. В отличие от химиотерапии, оказывающей токсический эффект

на клеточном уровне, таргетная терапия воздействует на многочисленные специфические молекулярные механизмы (см. таблицу).

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) присутствуют в клетках кожи, поэтому нежелательные кожные реакции при использовании препаратов,

Молекулярные мишени терапии рака щитовидной железы

Molecular targets of thyroid cancer therapy

Препарат Medication	Молекулярная мишень Molecular target
Сорафениб Sorafenib	Raf, c-kit, PDGFR β , VEGFRs 2, 3, FMS 3 (FLT-3), RET
Вандетаниб Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET, OATP1B3
Кабозантиниб Cabozantinib	c-Met и VEGFR2, AXL, RET
Ленвантиниб Lenvatinib	VEGFR1, 2, 3, FGFR 1, 2, 3, 4, PDGFR α , c-kit, RET

воздействующих на эти мишени, являются предсказуемыми. Впервые с нежелательными явлениями со стороны кожных покровов мы столкнулись при использовании сорафениба – противоопухолевого средства, действующего целенаправленно как на внутриклеточные киназы (c-CRAF, BRAF), так и на расположенные на поверхности клеток рецепторные тирозинкиназы (VEGFR 1, 2, 3, KIT, FLT-3, PDGFR β , RET). Кожная токсичность при применении сорафениба наблюдается в среднем в 70 % случаев. Именно такую цифру называют L. Thomas и соавт. [1]. При использовании протокола BAY 43–9006 D. Strumberg и соавт. зарегистрировали явления дерматотоксичности в группе лечения сорафенибом в 2 раза чаще, чем в группе плацебо (72 и 34 % соответственно) [2]. Самыми распространенными из всех кожных нежелательных явлений в исследовании были макулопапулярные эритематозные

высыпания на волосистой части кожи головы, на коже лица и передней грудной стенки. О дерматологической токсичности сорафениба сообщили также E. T. Lam и соавт. В 67 % случаев они наблюдали сыпь, в 48 % – ксероз, который сопровождался нарушением целостности кожных покровов (в 38 % случаев) и зудом (в 33 %) [3].

В ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» дерматотоксичность как нежелательное явление при лечении сорафенибом была зарегистрирована у 16 (67 %) из 24 пациентов. Отмечено развитие купероза, сопровождающегося зудом, ладонно-подошвенной эритродизестезии, папулезно-пустулезной, везикулярной и макулопапулезной сыпи, эксудативной эритемы и др.

Ладонно-подошвенный синдром на фоне приема сорафениба в большинстве наблюдений проявляется начальными симптомами [2, 4, 5]. По данным D. Strumberg и соавт., ладонно-подошвенный синдром встречался чаще в группе сорафениба, чем в группе плацебо (12 и 1 % соответственно, $p < 0,0001$). Проявления ладонно-подошвенного синдрома: ощущение покалывания и онемения в дистальных отделах конечностей и гиперемия кожи ладонных и подошвенных областей – были зарегистрированы в конце 2-й и в начале 3-й недели приема препарата. В последующем развивались умеренные или выраженные проявления гиперкератоза (преимущественно в области бугров пяточных костей, головок пястных и плюсневых костей), эритема и отек, часто с болевым синдромом, ограничивающим функциональные возможности и требующим перерыва в лечении. Хотя ладонно-подошвенный синдром считается наиболее частым побочным эффектом



Рис. 1. Ладонно-подошвенная эритродизестезия на фоне приема сорафениба

Fig. 1. Palmar-plantar erythrodysesthesia on the background of taking sorafenib



Рис. 2. Дерматотоксичность при терапии вандетанибом

Fig. 2. Dermatotoxicity in vandetanib therapy

сорафениба, требующим прерывания лечения, D. Strumberg и соавт. в своем исследовании зарегистрировали только 3 случая прекращения лечения из-за его развития в группе из 451 пациентов [2].

В нашей клинике ладонно-подошвенная эритро-дизестезия III и более тяжелых степеней (рис. 1) послужила поводом к отмене сорафениба у 1 (4 %) из 24 пациентов, в общей сложности это нежелательное явление было зарегистрировано в 12 (50 %) наблюдениях.

Позднее аналогичные нежелательные реакции наблюдались при использовании вандетаниба — препарата для лечения медуллярного рака щитовидной железы, подавляющего активность киназ ряда клеточных рецепторов, в основном рецепторов VEGFR, EGFR и RET, и при применении кабозантиниба — низкомолекулярного ингибитора тирозинкиназ c-Met и VEGFR 2, AXL и RET.

S.A. Wells и соавт. сообщили о наличии сыпи у 104 (45 %) из 231 пациентов, принимавших вандетаниб, что в 1,3 % случаев послужило поводом к прерыванию лечения. При этом папулезно-пустулезная сыпь зарегистрирована у 35 (15 %) пациентов, ксероз — у 35 (15 %), акнеподобная сыпь — у 46 (20 %) [6]. Похожие нежелательные явления наблюдались при лечении вандетанибом прогрессирующего нерезектабельного медуллярного рака щитовидной железы в ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба». Кожные реакции, в том числе усиленная пигментация кожи (рис. 2), отмечены у 23 (44,2 %) из 52 пациентов.

В обобщенном анализе результатов применения кабозантиниба в исследовании EXAM выявлены такие кожные токсические явления, как ксероз (у 43 (20,1 %) больных) и сыпь (у 49 (22,9 %)), причем у 2 (0,9 %) пациентов они были тяжелыми (>III степени), что потребовало временной отмены препарата и последующего снижения его дозы [7]. Ладонно-подошвенная

эритродизестезия была зарегистрирована при терапии кабозантинибом у 113 (52,8 %) больных медуллярным раком щитовидной железы, причем у 27 (12,6 %) ее тяжесть была III степени или выше [7]. В другом исследовании кабозантиниба это осложнение встречалось у 107 (50 %) пациентов с прогрессирующей медуллярной карциномой; его тяжесть также в 12,6 % случаев была III степени и выше [8]. Подобные цифры опубликованы в обзоре R.V. Milling и соавт. [9]. У наших пациентов при использовании кабозантиниба дерматотоксичность наблюдалась в 14 (61 %) из 23 случаев (ладонно-подошвенная эритродизестезия — у 9 (39 %), сыпь — у 5 (22 %) пациентов).

Кожная токсичность была также отмечена у больных радиойодрефрактерным прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы при использовании ленвантиниба. M. Schlumberger и соавт. оценивали безопасность лечения 261 пациента и регистрировали все нежелательные явления, нарушения жизненно важных функций организма (путем измерения артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, электрокардиографии, эхокардиографии с акцентом на фракцию выброса левого желудочка, гематологических, биохимических лабораторных исследований, анализа мочи). Побочные эффекты оценивались в соответствии с СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие критерии оценки побочных эффектов) 4-го пересмотра. Всего в 16,1 % наблюдений была выявлена сыпь, причем в 0,4 % случаев III степени и выше, в 35,6 % случаев — стоматит, из них в 4,2 % III степени и выше [10]. В исследовании M. Tahara и соавт. стоматит имел место у 8 (47 %) из 17 больных раком щитовидной железы; указаний на сыпь в данном исследовании нет [11]. В обобщенном отчете об эффективности и переносимости ленвантиниба при радиойодрезистентном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в Российской

Федерации, токсический стоматит на фоне приема ленвантиниба отмечен в 19 (24,7 %) из 77 наблюдений, ни в одном случае не потребовалось отмены препарата или снижения его дозы. Нежелательное явление купировали путем проведения сопроводительной терапии [12]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы SELECT у пациентов с запущенным раком щитовидной железы ладонно-подошвенная эритродизестезия на фоне лечения ленвантинибом была выявлена в 31,8 % случаев [10]. В упомянутом выше российском отчете ладонно-подошвенная реакция на фоне терапии ленвантинибом встречалась всего у 7 (9,1 %) из 77 пациентов, дерматотоксичность III степени и выше зарегистрирована лишь у 1 больного [12].

Алопеция – достаточно редкое нежелательное явление, однако W.J. Lee и соавт. называют ее 2-м по частоте (26 %) побочным эффектом сорафениба [13]. Однако в другом источнике алопеция занимает отнюдь не 2-е место среди токсических эффектов сорафениба и встречается всего в 4 % случаев [2]. Алопеция начинает развиваться уже на 2-й неделе лечения и, как правило, разрешается самостоятельно в среднем к 28-й неделе [13, 14]. В дальнейшем отрастающие волосы становятся хрупкими, извитыми и депигментированными. Мы не наблюдали алопецию при терапии сорафенибом ни у одного из 24 пациентов.

Депигментация волос, по нашим данным, более характерное для терапии кабозантинибом осложнение, причем она развивается без алопеции. Она зарегистрирована у 5 (22 %) из 23 пациентов, исключительно у женщин (рис. 3). По данным литературы, это осложнение встречается у 34–48 % пациентов, получающих таргетные препараты при раке щитовидной железы [3, 7].

Кроме того, у пациентов, получающих кабозантиниб, имели место такие нехарактерные для других представленных выше мультикиназных ингибиторов осложнения, как подногтевые капиллярные кровоизлия-



Рис. 3. Процесс депигментации волос от «мозаичной» седины до тотальной

Fig. 3. The process of depigmentation of hair from “mosaic” gray to total



Рис. 4. Подногтевые кровоизлияния во время лечения кабозантинибом
Fig. 4. Subungual hemorrhage during treatment with cabozantinib



Рис. 5. Трихомегалия на фоне приема ингибиторов EGFR (симптом Минни Маусе)
Fig. 5. Trichomegaly in patients receiving EGFR inhibitors (Minnie Mouse symptom)

Fig. 5. Trichomegaly in patients receiving EGFR inhibitors (Minnie Mouse symptom)

ния и трихомегалия – в 3 (13 %) и 5 (22 %) случаев соответственно.

Подногтевые капиллярные кровоизлияния протекают бессимптомно (рис. 4). Патогенез этого поражения K. Chanrарарh связывает с подавлением формирования сети капилляров из эндотелиальных клеток. Значимым аспектом применения ингибиторов EGFR является тот факт, что их сигнальный каскад тесно связан с VEGF и ангиогенезом посредством фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), протеин-серин/треонин-киназы (Akt) и молекулярной мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Таким образом, один из важнейших их противоопухолевых эффектов заключается в подавлении избыточной продукции VEGF опухолевыми клетками, а значит, и неоангиогенеза [15]. Напротив, W.J. Lee и соавт. выявили взаимосвязь механизма развития подногтевых гематом с блокадой PDGFB [13].

Трихомегалия проявляется в избыточном росте ресниц и как побочный эффект впервые была выявлена при применении интерферона α. При применении таргетных препаратов этот побочный эффект (рис. 5) возникает в случае длительного, более 6 мес., лечения.

Из нежелательных кожных реакций на фоне применения мультикиназных ингибиторов в долгосрочной перспективе мы нашли сведения, касающиеся только применения сорафениба. Ряд авторов сочли возможным отнести его к классу препаратов, повышающих риск возникновения злокачественных новообразований кожи. М.Е. Cabanillas и соавт. [16] и R.T. Kloos и соавт. [17] выявили плоскоклеточный рак кожи у 6 (8,7 %) пациентов на фоне его приема, у 4 была диагностирована кератоакантома. Собственных наблюдений развития рака кожи на фоне приема мультикиназных ингибиторов у нас нет.

Заключение

В настоящее время таргетная терапия мультикиназными ингибиторами является основой лечения прогрессирующих форм радиойодрезистентного дифференцированного, медуллярного и анапластического рака щитовидной железы, что доказано отдельными наблюдениями и крупными исследованиями,

в которых, безусловно, отведено значительное место анализу как эффективности, так и безопасности данной терапии. Спектр нежелательных явлений, связанных с приемом мультикиназных ингибиторов, достаточно хорошо изучен и предсказуем. Дерматотоксичность не занимает лидирующего места среди нежелательных явлений и хорошо переносится пациентами, но в некоторых случаях дискомфорт, связанный развитием кожных токсических реакций, требует снижения дозы препарата или прерывания лечения, тем самым снижая эффективность проводимой терапии, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Представленные нами наблюдения кожных токсических реакций при применении таргетных препаратов в целом соотносятся с данными, полученными ранее в клинических исследованиях. Мы не анализировали преимущества их купирования теми или иными методами, поскольку эта проблема рассматривается в специальных рекомендациях [18].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thomas L., Lai S.Y., Dong W. et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist* 2014;19(3):251–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0362.
2. Strumberg D., Awada A., Hirte H. et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: is rash associated with treatment outcome? *Eur J Cancer* 2006;42(4):548–56. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.11.014.
3. Lam E.T., Ringle M.D., Kloos R.T. et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2323–30. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0068.
4. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2505–12. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6723.
5. Escudier B., Eisen T., Stradler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34. DOI: 10.1056/NEJMoa060655.
6. Wells S.A. Jr, Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
7. Schlumberger M., Elisei R., Müller S. et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(11):2813–9. DOI: 10.1093/annonc/mdx479.
8. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1864]. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
9. Milling R.V., Grimm D., Krüger M. et al. Pazopanib, cabozantinib, and vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer with a special focus on the adverse effects on hypertension. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):3258. DOI: 10.3390/ijms19103258.
10. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
11. Tahara M., Kiyota N., Yamazaki T. et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol* 2017;7:25. DOI: 10.3389/fonc.2017.00025.
12. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость леватиниба при радиойодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):65–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72.
13. Lee W.J., Lee J.L., Chang S.E. et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009;161(5):1045–51. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09290.x.
14. McLellan B., Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol Ther* 2011;24:396–400. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2011.01435.x.
15. Chanprapaph K., Rutnin S., Vachiramon V. Multikinase inhibitor-induced hand/foot skin reaction: a review of clinical presentation, pathogenesis, and management. *Am J Clin Dermatol* 2016;17(4):387–402. DOI: 10.1007/s40257-016-0197-1.
16. Cabanillas M.E., Waguespack S.G., Bronstein Y. et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: The M.D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2588–95. DOI: 10.1210/jc.2009-1923.
17. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V. et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1675–84. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2717.
18. Снеговой А.В., Болотина Л.В., Горбунова В.А. и соавт. Практические рекомендации по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR. Злокачественные опухоли

2016;(4, спецвыпуск 2):428–33.
[Snegovoy A.V., Bolotina L.V., Gorbunova V.A. et al. Practical recommendations

for the correction of dermatological reactions in patients receiving therapy with EGFR inhibitors. *Zlokachestvennye opukholi* =

Malignant tumors 2016;(4 Special Issue 2):428–33. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-428-433.

Вклад авторов

Ф.С. Севрюков, А.А. Ильин: лечение, выполнение лабораторных/инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов;

Е.В. Бородавина: лечение, выполнение лабораторных/инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, получение данных для анализа, написание текста статьи;

П.А. Исаев: лечение, выполнение лабораторных/инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

В.В. Полькин: получение данных для анализа;

С.В. Васильков, Ю.А. Панасейкин, Д.Н. Дербугов: анализ полученных данных (включая статистический);

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования;

С.О. Подвязников: научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

F.S. Sevryukov, A.A. Ilyin: treatment, laboratory and instrumental diagnostics, patient supervision;

E.V. Borodavina: treatment, laboratory and instrumental diagnostics, patient supervision, obtaining data for analysis, article writing;

P.A. Isaev: treatment, laboratory and instrumental diagnostics, patient supervision, obtaining data for analysis, reviewing of publications on the article's theme, article writing;

V.V. Polkin: obtaining data for analysis;

S.V. Vasilkov, Yu.A. Panaseykin, D.N. Derbugov: analysis of the obtained data (including statistics);

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: developing the research design;

S.O. Podvyaznikov: scientific editing, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.С. Севрюков / F.S. Sevryukov: <https://orcid.org/0000-0002-9756-6275>

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

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

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

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

С.В. Васильков / S.V. Vasilkov: <https://orcid.org/0000-0002-4423-5640>

Ю.А. Панасейкин / Yu.A. Panaseykin: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>

Д.Н. Дербугов / D.N. Derbugov: <https://orcid.org/0000-0003-0442-6942>

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

С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 09.09.2020. **Принята к публикации:** 01.12.2020.

Article submitted: 09.09.2020. **Accepted for publication:** 01.12.2020.

Дооперационное выявление метастазов папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы в шейных лимфатических узлах с помощью молекулярного классификатора

С.Е. Титов¹⁻³, Г.А. Катанян⁴, Т.Л. Полоз⁵, Л.Г. Измайлова⁴, О.А. Зенцова⁴, Л.Г. Дряева⁴, В.В. Анищенко^{6,7}

¹ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 8/2;

²АО «Вектор-Бест»; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Арбузова, 1/1;

³ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1;

⁴ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350012 Краснодар, ул. Красных партизан, 6;

⁵ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск»; Россия, 630003 Новосибирск, ул. Владимировский спуск, 2а;

⁶АО «Медицинский центр «Авиценна»» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 630007 Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17;

⁷ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный просп., 52

Контакты: Сергей Евгеньевич Титов titovse78@gmail.com

Введение. Основным методом дооперационной диагностики рака щитовидной железы (РЩЖ) и выявления его метастазов – цитологическое исследование препаратов, полученных при тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии. Однако результаты такого исследования могут быть неопределенными, а обнаружение метастазов – затруднительным вследствие неопределенности цитологических признаков в ряде образцов. В своей недавней работе мы описали вариант молекулярного классификатора, позволяющего диагностировать и типировать злокачественные опухоли щитовидной железы путем выявления нескольких молекулярных маркеров в цитологических препаратах.

Цель исследования – оценить возможности разработанного метода в дооперационном выявлении метастазов папиллярного и медуллярного РЩЖ в лимфатических узлах боковой клетчатки шеи.

Материалы и методы. Исследовано 86 образцов, полученных при пункционной биопсии отдельных лимфатических узлов у 62 пациентов; во всех случаях по цитологическим данным диагностирован РЩЖ. Проведено исследование образцов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Молекулярными маркерами РЩЖ считали наличие мутации V600E гена BRAF, нормализованную концентрацию мРНК HMGA2, FN1 и SERPINA1, 5 миРНК и соотношение митохондриальной и ядерной ДНК. Для деления образцов на доброкачественные и злокачественные были использованы классификаторы на основе дерева принятия решений.

Результаты. Описанный ранее классификатор, основанный на анализе мутации V600E BRAF, содержания мРНК HMGA2, 3 микроРНК и соотношения митохондриальной и ядерной ДНК, позволил выявлять метастазы РЩЖ с хорошей специфичностью (98 %), но меньшей чувствительностью (83 %). Поэтому был создан новый классификатор, основанный на анализе 3 маркеров – HMGA2, FN1 и миРНК-375. Он характеризуется большей чувствительностью (93 %) в выявлении метастазов при лишь небольшом снижении специфичности (до 96 %).

Заключение. Мы продемонстрировали возможность дооперационного выявления метастазов РЩЖ в лимфатических узлах боковой клетчатки шеи путем анализа нескольких молекулярных маркеров в цитологическом материале.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, метастазы, лимфатические узлы, микроРНК, молекулярная диагностика

Для цитирования: Титов С.Е., Катанян Г.А., Полоз Т.Л. и др. Дооперационное выявление метастазов папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы в шейных лимфатических узлах с помощью молекулярного классификатора. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):50–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-50-59



Preoperative detection of papillary and medullary thyroid cancer metastases in the lymph nodes of the neck lateral cellular tissue using a molecular classifier

S.E. Titov¹⁻³, G.A. Katanyan⁴, T.L. Poloz⁵, L.G. Izmaylova⁴, O.A. Zentsova⁴, L.G. Dryaeva⁴, V.V. Anishchenko^{6,7}

¹Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8/2 Acad. Lavrentiev Ave., Novosibirsk 630090, Russia;

²AO Vector-Best; 1/1 Arбузова St., Novosibirsk 630117, Russia;

³Novosibirsk State University; 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

⁴Regional Clinical Hospital No. 2; 6 Krasnykh Partizan St., Krasnodar 350012, Russia;

⁵Clinical Hospital "RZD-Medicine" Novosibirsk"; 2a Vladimirovskiy Spusk St., Novosibirsk 630003, Russia;

⁶Avicenna Medical Center, Mother and Child group of companies; 17 Kommunisticheskaya St., Novosibirsk 630007, Russia;

⁷Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny Ave., Novosibirsk 630091, Russia

Introduction. The main method of preoperative diagnosis of thyroid tumors and the identification of possible metastasis is a cytological examination of smears obtained by fine-needle aspiration biopsy. However, the cytological material of the lymph nodes may not be adequate, and the detection of metastases faces a number of difficulties. In our recent study, we described a variant of the molecular classifier that allows the detection and typing of malignant thyroid tumors by analyzing several molecular markers in cytological preparations.

The study objective was to assess the applicability of the developed method for the preoperative detection of metastases of papillary and medullary thyroid cancer in the lymph nodes of the neck lateral cellular tissue.

Materials and methods. A total of 86 cytological samples were used, obtained from individual lymph nodes of 62 patients who had a diagnosis – thyroid cancer. Samples were analyzed by real-time polymerase chain reaction regarding the preselected set of molecular markers: the BRAF V600E mutation, the normalized concentration of HMGA2, FN1 and SERPINA1 mRNA, 5 miRNAs and the mitochondrial/nuclear DNA ratio. The decision tree-based classifier was used to discriminate between benign and malignant samples.

Results. The previously described classifier, based on the analysis of the BRAF V600E mutation, the content of HMGA2 mRNA, 3 miRNAs and the mitochondrial/nuclear DNA ratio, revealed metastases of thyroid cancer with good specificity (98 %) but less sensitivity (83 %). Therefore, a new classifier was built, including three markers – HMGA2 and FN1 mRNA, and miRNA-375, which, with regard to the detection of metastases, showed good sensitivity – 93 % with a slight decrease in specificity (up to 96 %).

Conclusion. Thus, we demonstrated the possibility of preoperative detection of thyroid cancer metastases in the lymph nodes of the neck lateral cellular tissue by analyzing several molecular markers in cytological material.

Key words: thyroid cancer, metastases, lymph nodes, microRNA, molecular diagnostics

For citation: Titov S.E., Katanyan G.A., Poloz T.L. et al. Preoperative detection of papillary and medullary thyroid cancer metastases in the lymph nodes of the neck lateral cellular tissue using a molecular classifier. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):50–9. (In Russ.).

Введение

Цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), в настоящее время рассматривается как основной метод диагностики узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) на дооперационном этапе. В большинстве случаев оно позволяет верифицировать наличие того или иного патологического процесса с учетом морфологических критериев и провести дифференциальную диагностику гиперпластических узлов, доброкачественных и злокачественных опухолей [1]. Однако приблизительно в 30 % наблюдений цитологические признаки могут быть неопределенными, что связано с отсутствием явных признаков атипичности в клетках опухолей ЩЖ, и окончательный диагноз можно установить лишь при гистологическом исследовании, т.е. после хирургического вмешательства [2]. Как правило, цитологическое исследование позволяет диагностировать папиллярный, медулярный и недифференцированный рак ЩЖ (РЩЖ), однако в ряде случаев могут возникать серьезные затруднения при определении степени злокачественности [3].

Ввиду высокой частоты метастазирования карцином ЩЖ в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) (14–22 % на момент диагностики заболевания [4, 5]) актуальной проблемой остается цитологическая верификация лимфаденопатий шеи при наличии в ЩЖ

узлов, вызывающих подозрения в их доброкачественности. Однако материал ТАБ ЛУ может быть недостаточно адекватным, а сложности его цитологического исследования часто обусловлены наличием большого количества лимфоидных элементов, гистиоцитов, многоядерных клеток типа гигантских клеток инородных тел, сопутствующих воспалительным и дегенеративным процессам [6].

Совершенствование методов дооперационной верификации патологических процессов в ЩЖ и выявления метастазов РЩЖ в ЛУ необходимо для точного определения объема хирургического вмешательства. В Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых (2017) предписывается [7]:

- удалять ЛУ центральной зоны (VI уровня), если по данным дооперационного обследования есть подозрение на наличие метастазов в этой зоне (cN1) или они выявлены интраоперационно;
- выполнять профилактическую центральную лимфаденэктомию (VI уровня, ипси- или билатеральную) при распространенной первичной опухоли (T3 или T4), дооперационно верифицированных метастазах в ЛУ боковой клетчатки шеи (cN1b);
- удалять клетчатку II–V уровней фасциально-клетчаточного пространства шеи только при доказанном метастатическом поражении ЛУ этих зон

по результатам ТАБ; селективное удаление метастатических ЛУ вне футлярно-фасциального блока не рекомендовано.

Для повышения точности дооперационной диагностики в дополнение к цитологическому исследованию материала ТАБ может быть осуществлен поиск молекулярных маркеров злокачественности в цитологических препаратах [8, 9]. Диагностический потенциал разных типов молекулярных маркеров определяется характерными для них ограничениями. Соматические мутации (точечные замены и транслокации) и повышение уровня экспрессии онкогенов в целом характеризуются высокой прогностической ценностью положительного результата и позволяют повысить общую специфичность типирования. Однако диагностическая чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата может быть достаточно низкой [10] в силу того, что наличие ни одного из этих маркеров не является обязательным при развитии какого бы то ни было типа опухоли.

В то же время количественный анализ экспрессии микроРНК (миРНК) в пункционном материале может обеспечить более высокую диагностическую чувствительность типирования и, соответственно, прогностическую ценность отрицательного результата, однако специфичность такого анализа может быть невысокой [10]; она в значительно большей степени зависит от ошибок, допускаемых при биопсии. Поскольку каждый маркер по отдельности не имеет всех необходимых характеристик, исследователи пытаются их комбинировать, как правило, соединяя выявление мутаций с определением уровня экспрессии ряда генов или с определением профиля экспрессии миРНК [11].

В своей недавней работе мы описали свой вариант молекулярного классификатора, позволяющего выявлять и типировать злокачественные опухоли ЩЖ путем анализа нескольких молекулярных маркеров в цитологических препаратах [12]. Результаты, описанные в той работе, были получены на выборке образцов, относящихся в основном ко II–VI категориям по классификации Bethesda (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) [2], и методика не проверялась на образцах ЛУ с метастазами РЩЖ и без них [12]. Цель настоящего исследования – оценить возможности разработанного метода в дооперационном выявлении метастазов папиллярного и медуллярного РЩЖ в лимфатических узлах боковой клетчатки шеи.

Материалы и методы

Клинический материал. В работе было использовано 86 цитологических образцов, полученных при ТАБ отдельных ЛУ у 62 пациентов, которым по данным пункционной биопсии поставлен диагноз РЩЖ (у 60 пациентов – папиллярный рак, у 2 – медуллярный). Образцы были получены в Краевой клинической боль-

нице № 2 (г. Краснодар) в соответствии с законодательством России: от каждого пациента было получено письменное информированное согласие на использование его материала, все данные были деперсонализированы. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом Краевой клинической больницы № 2.

При первичной диагностике опухоли ЩЖ у всех пациентов с лимфаденопатией боковой клетчатки шеи выполнена биопсия паравазальных ЛУ. Если при цитологическом исследовании было подтверждено наличие метастазов РЩЖ, проводили тиреоидэктомию, центральную лимфодиссекцию, фасциально-футлярную лимфодиссекцию. Получено гистологическое заключение о наличии или отсутствии метастазов в удаленных ЛУ: метастазы обнаружены в 29 из 86 образцов, не выявлены в 57 образцах.

Метод классификации. Первоначально для деления образцов на доброкачественные и злокачественные было использовано дерево принятия решений, предложенное нами ранее [13] (рис. 1).

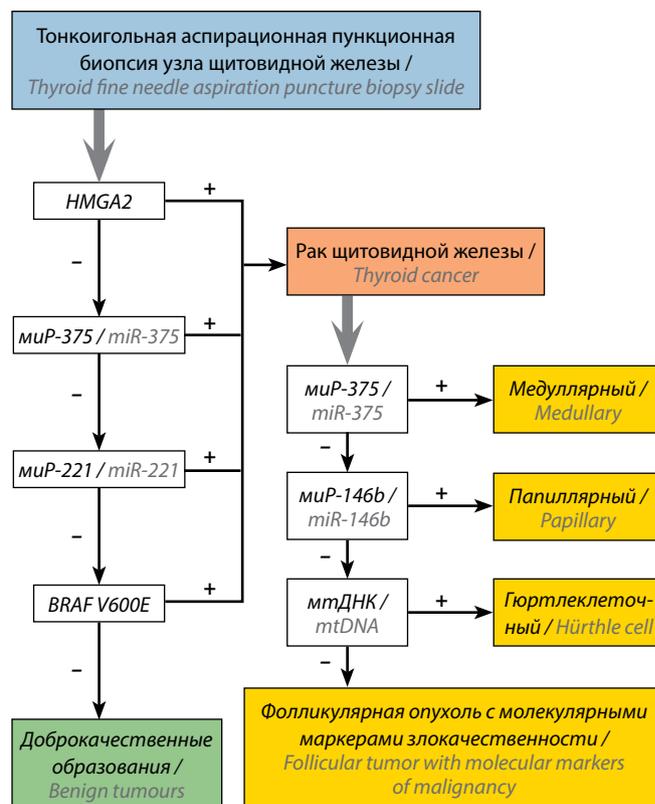


Рис. 1. Дерево принятия решений (классификатор) для деления образцов, полученных при тонкоигольной биопсии щитовидной железы, на доброкачественные и злокачественные с последующим типированием последних. «+» означает превышение установленного уровня отсечки для данного маркера или выявление мутации BRAF V600E

Fig. 1. Decision tree for stratification of thyroid fine needle aspiration puncture biopsy smears on benign and malignant, followed by typing the latter. “+” means exceeding the established cutoff level for the marker or identifying the BRAF V600E mutation

Предложенный классификатор делит все цитологические образцы на следующие группы:

- доброкачественные образования, в том числе фолликулярные аденомы (фолликулярные опухоли без маркеров злокачественности);
- злокачественные образования: папиллярный, медулярный, гортанноклеточный рак, фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности. Анапластический рак и низкодифференцированные карциномы не выделяются данным классификатором как отдельные типы, но определяются как злокачественные.

Выделение нуклеиновых кислот. Высушенный цитологический препарат смывали в пробирку 3 порциями по 200 мкл лизирующего буфера (4 моль/л гуанидина изотиоцианата, 25 ммоль/л цитрата натрия, 0,3 % саркозила, 3 % дитиотреитола). Пробирки помещали в термощейкер на 10 мин при 65 °С. Раствор центрифугировали в течение 2 мин при 10 000 g, переносили супернатант в новые пробирки и добавляли к нему равный объем изопропанола, перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 5 мин. Центрифугиро-

вали в течение 10 мин при 12 000 g, супернатант сливали, осадок промывали в 500 мкл 70 % этанола, затем в 300 мкл ацетона. РНК растворяли в 200 мкл деионизованной воды.

Молекулярный анализ. Оценку относительного уровня экспрессии генов *HMG2*, *FN1*, *SERPINA1* (с нормализацией на ген домашнего хозяйства *PGKI*), миРНК-146b, -221, -375, -31, -551b (с нормализацией на геометрическое среднее содержания миРНК-29b, -23a, -197), соотношения митохондриальной и ядерной ДНК, а также определение соматической мутации V600E в гене *BRAF* осуществляли так, как описано ранее [12]. Дополнительные маркеры: миРНК-31 и -551b – выбраны на основании результатов предыдущего исследования [12], 2 новых гена: *FN1* и *SERPINA1* – выбраны на основании данных научной литературы [14–16]. Олигонуклеотиды, использованные в работе, приведены в табл. 1.

Классификацию цитологических препаратов ЛУ проводили с помощью программы TANAGRA [17] методом построения дерева принятия решений C4.5 [18] с оценкой качества прогноза с помощью кросс-валидации с 5 разбиениями.

Таблица 1. Используемые в работе последовательности олигонуклеотидов

Table 1. The sequences of oligonucleotides used in this work

Мишень Target	Тип олигонуклеотида Oligonucleotide type	Последовательность (5' → 3') Sequence (5' → 3')
миР-146b miR-146b	ОТ-праймер RT primer	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCCGACACGA CAGCCTATG
	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	CTGAGGCTCACTGAGACCT
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-ATTTCGCACC(T-BHQ1)CCGACACGACAGCCTATG
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	ACCAGCTGAGAACTGAATTCC
миР-221 miR-221	ОТ-праймер RT primer	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGAC GAAACCCA
	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	CTGAGGCTCACTGAGACCT
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-ATTTCGCACC(T-BHQ1)CGACACGACGAAACCCAG
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	CAGCAGCTACATTGTCTGC
миР-31 miR-31	ОТ-праймер RT primer	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGAC AGCTATGC
	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	CTGAGGCTCACTGAGACCT
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-ATTTCGCACC(T-BHQ1)CGACACGACAGCTATGC
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	CAAGCAGGCAAGATGCTG

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Мишень Target	Тип олигонуклеотида Oligonucleotide type	Последовательность (5' → 3') Sequence (5' → 3')
миР-375 miR-375	ОТ-праймер RT primer	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTTCGCACCTCGACACGACT CACGCGA
	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	CTGAGGCTCACTGAGACCT
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-ATTCGCACC(T-BHQ1)CGACACGACTCACGCGA
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	ACAGCTTTGTTTCGTTTCGGC
миР-551b miR-551b	ОТ-праймер RT primer	GAGGAGAGGCCTTGTAGCACGACCTTATCCTCACCTCCT CTCCTCCTGAAACC
	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	GCCTTGTAGCACGACCTTA
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-TC(C-LNA)TCACC(T-BHQ1)CCTCTCCTCCTGAAACC
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	CACACTCAGCGACCCATACTT
миР-29b miR-29b	ОТ-праймер RT primer	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTTTCGCACCTCGACACGAC AA(C-LNA)AC(T-LNA) GAT
	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	CTGAGGCTCACTGAGACCT
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-TTCGCACCC(T-BHQ1)CGACACGACAACACTGAT
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	CAGCACTAGCACCATTTGAA
миР-23a miR-23a	ОТ-праймер RT primer	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTTTCGCACCTCGACACGAC GGAAATCC
	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	CTGAGGCTCACTGAGACCT
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-TTCGCACCC(T-BHQ1)CGACACGACGGAAATCC
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	CAGCACATCACATTGCCAG
миР-197 miR-197	ОТ-праймер RT primer	GTCGTGGGTGAAGCAGACAGACACAATTACGCACCTGCCACGAC GCTGGGTG
	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	GTGAAGCAGACAGACACAA
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-TTACGCACC(T-BHQ1)GCCACGACGCTGGGTG
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	CCACGTTACCACCTTCTC
HMGA2	Обратный ОТ/ПЦР-праймер Reverse RT/PCR primer	ACTTGTGTGGCCATTTCTT
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-CAGAAGCCAC(T-BHQ1)GGAGAAAAACGGCCAA
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	TCCCTCTAAAGCAGCTCAAAA

Окончание табл. 1

The end of table 1

Мишень Target	Тип олигонуклеотида Oligonucleotide type	Последовательность (5' → 3') Sequence (5' → 3')
FNI	Обратный ОТ/ПЦР-праймер Reverse RT/PCR primer	CTGCACGAACATCGGTGAA
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-ACCACA(T-BHQ1)CGAGCGGATCTGGCCCC
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	GAGGAGAGTGGAAAGTGTGA
SERPINA1	Обратный ОТ/ПЦР-праймер Reverse RT/PCR primer	CCTGCCAGCAGGAGGATG
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-TGGGA(C-LNA)AG(T-BHQ1)GAATCGACAATGCCGTCTTC
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	CCTGTCTCCTCAGCTTCA
PGK1	Обратный ОТ/ПЦР-праймер Reverse RT/PCR primer	GCTGGCTCGGCTTTAAC
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-TTCCCAGAAGCA(T-BHQ1)CTTTCCCTCCCTTCT
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	GGAGAACCTCCGCTTTTCAT
Митохондриальная ДНК Mitochondrial DNA	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	GATCACAGGTCTATCACCCCTA
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-TGCATGGAGAGC(T-BHQ1)CCCGTGAGTGGT
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	CCCCAGACGAAAATACCAAA
Ядерная ДНК Nuclear DNA	Обратный ПЦР-праймер Reverse PCR primer	CCATAGTTTACCAGTGAGG
	ПЦР-зонд TaqMan probe	(R6G)-CCAGGGAC(T-BHQ1)CTTCTGGGCTGCTGAGAT
	Прямой ПЦР-праймер Forward PCR Primer	CATTGTCAGCCAGTGAGT

Примечание. ОТ-праймер – праймер, используемый в обратной транскрипции; ПЦР – полимеразная цепная реакция; BHQ1 – гаситель флуоресценции типа «черная дыра» 1; LNA – заблокированная (запертая, закрытая) нуклеиновая кислота; R6G – родамин 6G (родамин 590).

Note. BHQ1 – black hole quencher 1; LNA – locked nucleic acid; PCR – polymerase chain reaction; R6G – rhodamine 6G (rhodamine 590); RT primer – reverse transcription primer.

Доверительные интервалы для чувствительности, специфичности и точности рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. Доверительные интервалы для прогностических значений являются стандартными логитными доверительными интервалами, приведенными в [19].

Результаты

Цитологические препараты были проанализированы с помощью предложенного нами молекулярного классификатора, позволяющего определить образец

как злокачественный или доброкачественный. Относительный уровень экспрессии отдельных маркеров представлен на рис. 2, результаты деления ЛУ на доброкачественные и злокачественные приведены в табл. 2.

Из 29 ЛУ, в которых при гистологическом исследовании подтверждено наличие метастазов, в 27 выявлен папиллярный рак, в 2 – медулярный. С помощью молекулярного классификатора к злокачественным было отнесено 24 ЛУ, к доброкачественным – 5, т.е. метастазы были выявлены этим методом в 82,8 % случаев. Из 57 ЛУ, в которых при цитологическом исследовании

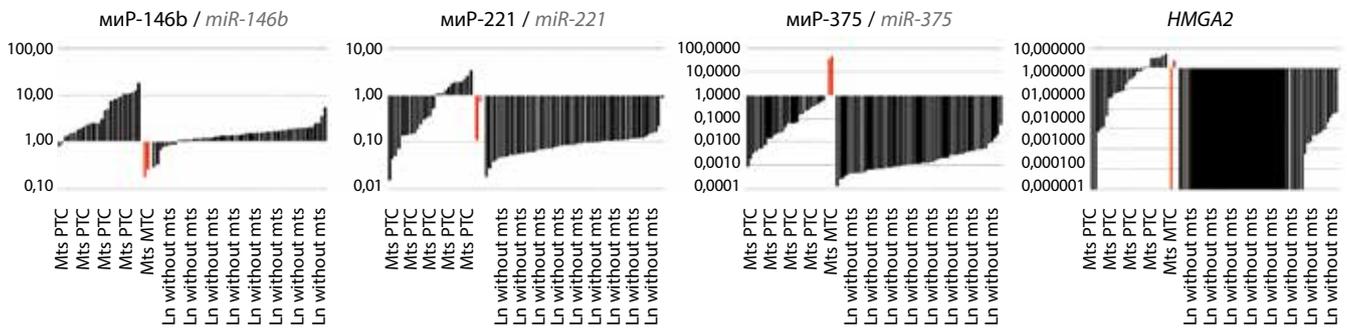


Рис. 2. Относительный уровень экспрессии миРНК-146b, -21, -375 и гена HMG2 в цитологических образцах (в порядке возрастания). Данные приведены в виде логарифмической шкалы, образцы с признаками метастазов медулярного рака выделены красным. Mts PTC – лимфатические узлы с метастазами папиллярного рака (n = 27); Mts MTC – лимфатические узлы с метастазами медулярного рака (n = 2); Ln without mts – лимфатические узлы без метастазов (n = 57)

Fig. 2. All values of relative expression levels of miRNA-146b, -221, -375 and the HMG2 gene in increasing order in fine needle aspiration puncture biopsy smears. Data are shown on a logarithmic scale, samples with metastases of medullary cancer are highlighted in red. Mts PTC – lymph nodes with metastases of papillary thyroid carcinoma (n = 27); Mts MTC – lymph nodes with metastases of medullary thyroid carcinoma (n = 2); Ln without mts – lymph nodes without metastases (n = 57)

Таблица 2. Результаты деления лимфатических узлов на доброкачественные и злокачественные с помощью молекулярного классификатора

Table 2. Results of classification of lymph nodes into benign/malignant by molecular classifier

Результат применения молекулярного классификатора Result of using the molecular classifier	Результат цитологического/гистологического исследования Result of cytological/histological analysis	
	Обнаружены метастазы Lymph node metastases	Лимфатический узел без метастазов Lymph node without metastases
Рак Cancer	24	1
Доброкачественные образования Benign	5	56

метастазы не были обнаружены, при молекулярном анализе также не было обнаружено маркеров злокачественности в 56 образцах, т. е. точность при определении ЛУ без метастазов составила 98,2 %.

Диагностические характеристики метода выявления ЛУ с метастазами с помощью молекулярного классификатора (включая 95 % доверительный интервал):

- специфичность 98,2 % (90,6–99,7 %)
- чувствительность 82,8 % (64,2–94,2 %)
- точность 93,0 % (85,4–97,4 %)
- прогностическая ценность положительного результата 96,0 % (77,3–97,4 %)
- прогностическая ценность отрицательного результата 91,8 % (83,4–96,2 %)

Таким образом, предложенный нами классификатор при хорошей специфичности выявления метастазов дифференцированного РЩЖ в ЛУ продемонстрировал меньшую чувствительность.

Поскольку дерево принятия решений, построенное для выявления признаков злокачественности в узлах ЩЖ, характеризуется недостаточной чувствительностью при выявлении метастазов в ЛУ, для последних мы построили отдельное дерево принятия решений, добавив при машинном обучении в качестве дополнительных маркеров миРНК-31 и -551b и гены *FNI* и *SERPINA1*. Относительный уровень экспрессии дополнительных маркеров представлен на рис. 3, получившееся дерево принятия решений – на рис. 4, результаты деления образцов на доброкачественные/злокачественные с помощью нового классификатора – в табл. 3.

Диагностические характеристики метода выявления ЛУ с метастазами с помощью нового молекулярного классификатора (включая 95 % доверительный интервал):

- специфичность 96,5 % (87,9–99,6 %)
- чувствительность 93,1 % (77,2–94,2 %)
- точность 95,3 % (88,5–98,7 %)
- прогностическая ценность положительного результата 93,1 % (77,5–98,1 %)
- прогностическая ценность отрицательного результата 96,5 % (87,8–99,1 %)

Классификатор, построенный специально для выявления признаков метастазов папиллярного и медулярного РЩЖ в ЛУ, характеризуется более высокой чувствительностью, но несколько худшей специфичностью.

Обсуждение

В настоящее время основными методами дооперационного выявления метастазов в ЛУ являются ультразвуковое исследование ЛУ шеи и ТАБ. Однако данные методы имеют свои ограничения, и существует необходимость в расширении диагностического арсенала за счет новых методов, позволяющих повысить точность

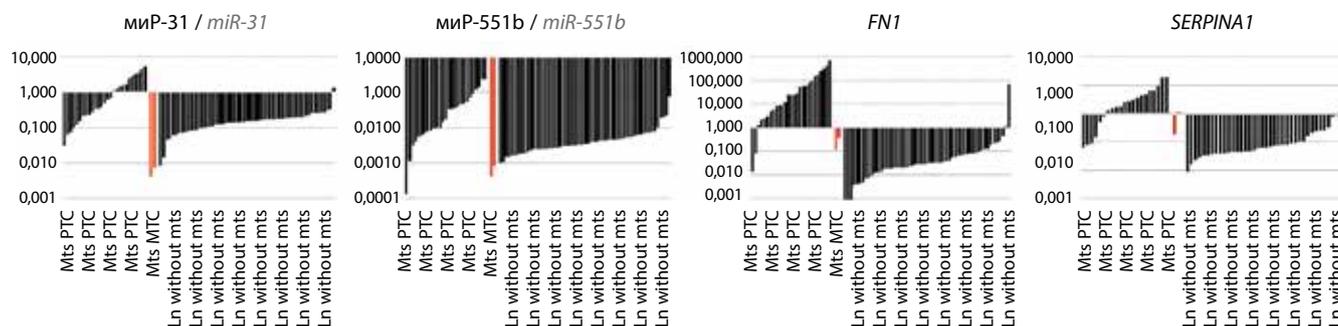


Рис. 3. Относительный уровень экспрессии миРНК-31, -551b и генов FN1 и SERPINA1 в цитологических образцах (в порядке возрастания). Данные приведены в виде логарифмической шкалы, образцы с метастазами медулярного рака выделены красным. Mts PTC – лимфатические узлы с метастазами папиллярного рака (n = 27); Mts MTC – лимфатические узлы с метастазами медулярного рака (n = 2); Ln without mts – лимфатические узлы без метастазов (n = 57)

Fig. 3. All values of the relative expression levels of miRNA-31, -551b and the FN1 and SERPINA1 genes in increasing order in fine needle aspiration puncture biopsy smears. Data are shown on a logarithmic scale, samples with metastases of medullary cancer are highlighted in red. Mts PTC – lymph nodes with metastases of papillary thyroid carcinoma (n = 27); Mts MTC – lymph nodes with metastases of medullary thyroid carcinoma (n = 2); Ln without Mts – lymph nodes without metastases (n = 57)

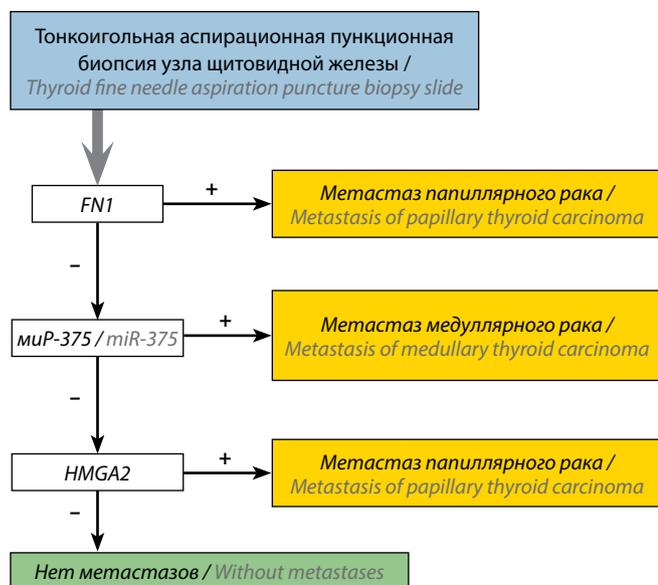


Рис. 4. Дерево принятия решений (классификатор) для деления образцов, полученных при тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов, на содержащие и не содержащие метастазы. «+» означает превышение установленного уровня отсечки для данного маркера

Fig. 4. Decision tree for classifying lymph node fine needle aspiration puncture biopsy smears as containing and not containing metastases. “+” means exceeding the established cutoff level for the marker

выявления метастазов. Учитывая собственный опыт выявления и типирования злокачественных опухолей ЩЖ в материале ТАБ, на основе анализа нескольких молекулярных маркеров (определения уровня экспрессии нескольких миРНК, онкогена *HMGA2*, соотношения митохондриальной и ядерной ДНК и выявления мутации в гене *BRAF*) [12], мы оценили возможность применения данного подхода к дооперационному выявлению метастазов в ЛУ. Предложенный нами классификатор при хорошей специфичности (98 %) выявления метастазов РЩЖ в ЛУ продемонстрировал

Таблица 3. Результаты деления лимфатических узлов на метастатически пораженные и без признаков метастазов с помощью нового молекулярного классификатора

Table 3. Results of classification of lymph nodes into benign/malignant by the new molecular classifier

Результат применения молекулярного классификатора Result of using the molecular classifier	Результат цитологического/гистологического исследования Result of cytological/histological analysis	
	Обнаружены метастазы Lymph node metastases	Лимфатический узел без метастазов Lymph node without metastases
Рак Cancer	27	2
Доброкачественные образования Benign	2	55

меньшую чувствительность (83 %). Что касается типирования, то оба метастаза медулярного рака с помощью классификатора были определены как медулярный рак, а из 22 ЛУ с метастазами папиллярного рака с помощью классификатора 20 (91 %) были определены как папиллярный рак, а 2 (9 %) – как фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности.

В целом профиль молекулярных маркеров метастазов рака не отличался существенным образом от такового злокачественных узлов ЩЖ. Но профиль молекулярных маркеров ЛУ без метастазов отличался от профиля доброкачественных узлов ЩЖ. Самое принципиальное различие – повышенный уровень экспрессии миРНК-146b в нормальных ЛУ по сравнению с таковым в доброкачественных узлах ЩЖ. Несмотря на то что миРНК-146b – один из принципиально важных маркеров папиллярного РЩЖ, в данном случае это не

сказалось на специфичности метода, поскольку эта миРНК используется только на этапе типирования, а не на этапе деления образцы на доброкачественные и злокачественные.

Недостаточная чувствительность, по-видимому, объясняется недостаточным размахом изменений использованных маркеров, так что в образцах с метастазами эти изменения не удавалось зафиксировать в сравнении с уровнем маркеров в материале самого ЛУ. Таким образом, из 27 образцов с метастазами папиллярного рака мутация V600E в гене *BRAF* была выявлена в 15 (55 %), повышенный уровень экспрессии гена *HMG2* – в 16 (59 %), повышенный уровень миРНК-375 – в 9 (33 %), повышенный уровень миРНК-221 – в 12 (44 %).

По этой причине мы решили построить отдельное дерево принятия решений для выявления метастазов в ЛУ с привлечением дополнительных молекулярных маркеров. В частности, на этапе обучения мы добавили к первоначальному набору маркеров миРНК-31 и -551b, экспрессия которых повышается при папиллярном раке, а также 2 онкогена – *FNI* и *SERPINA1*. В конечном счете в новый классификатор было включено 3 маркера – *HMG2*, *FNI* и миРНК-375, при этом чувствитель-

ность нового классификатора при выявлении метастазов оказалась выше – 93 %, а специфичность снизилась лишь незначительно – до 96 %. Повышение чувствительности произошло за счет одного из дополнительных маркеров – гена *FNI*. В целом этот маркер хуже выявляет злокачественные опухоли ЩЖ, чем *HMG2* (данные не опубликованы), но его изменения имеют больший размах: разница между минимальным и максимальным уровнем относительной экспрессии *FNI* в 3 раза больше, чем аналогичный показатель *HMG2*.

Заключение

В данной работе мы продемонстрировали возможность дооперационного выявления метастазов РЩЖ в ЛУ боковой клетчатки шеи путем анализа нескольких молекулярных маркеров в материале ТАБ. Данный метод не требует специального (повторного) проведения биопсии, поэтому анализ может быть выполнен вслед за цитологическим исследованием образца.

Выводы данной работы ограничены вследствие относительно небольшого размера выборки и ввиду того, что отсутствие метастазов в 57 ЛУ было установлено только при цитологическом исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W.C. et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 2012;56(4):333–9. DOI: 10.1159/000339959.
- Ali S., Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd edn. New York: Springer, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-60570-8.
- Wang C.C., Friedman L., Kennedy G.C. et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid* 2011;21(3):243–51. DOI: 10.1089/thy.2010.0243.
- Zaydfudim V., Feurer I.D., Griffin M.R., Phay J.E. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144(6):1070–8. DOI: 10.1016/j.surg.2008.08.034.
- Liu F.H., Kuo S.F., Hsueh C. et al. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *J Surg Oncol* 2015;112(2):149–54. DOI: 10.1002/jso.23967.
- Torres M.R., Nobrega Neto S.H., Rosas R.J. et al. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24(1):7–18. DOI: 10.1089/thy.2013.0244.
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия* 2017;11(1):6–27. [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumiantsev P.O. et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endokrinnyaya hirurgiya = Endocrine Surgery* 2017;11(1):6–27. (In Russ.)].
- Shibu D., Chung K.W., Kebebew E. Recent developments in the clinical application of thyroid cancer biomarkers. *Curr Opin Oncol* 2008;20(1):13–8. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3282f27e49.
- Villabona C.V., Mohan V., Arce K.M. et al. Utility of ultrasound *versus* gene expression classifier in thyroid nodules with atypia of undetermined significance. *Endocr Pract* 2016;22(10):1199–203. DOI: 10.4158/EP161231.OR.
- Keutgen X.M., Filicori F., Fahey T.J. 3rd. Molecular diagnosis for indeterminate thyroid nodules on fine needle aspiration: advances and limitations. *Expert Rev Mol Diagn* 2013;13(6):613–23. DOI: 10.1586/14737159.2013.811893.
- Labourier E., Shifrin A., Busseniers A.E. et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(7):2743–50. DOI: 10.1210/jc.2015-1158.
- Titov S.E., Ivanov M.K., Demenkov P.S. et al. Combined quantitation of HMG2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears. *BMC Cancer* 2019;19(1):1010. DOI: 10.1186/s12885-019-6154-7.
- Titov S.E., Demenkov P.S., Lukyanov S.A. et al. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol* 2020;73(11):722–7. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206445.
- Vierlinger K., Mansfeld M.H., Koperek O. et al. Identification of SERPINA1 as single marker for papillary thyroid carcinoma through microarray meta analysis and quantification of its discriminatory power in independent validation. *BMC Med Genomics* 2011;4:30. DOI: 10.1186/1755-8794-4-30.
- Sponziello M., Rosignolo F., Celano M., et al. Fibronectin-1 expression is increased in aggressive thyroid cancer and favors the migration and invasion of cancer cells. *Mol Cell*

- Endocrinol 2016;431:123–32.
DOI: 10.1016/j.mce.2016.05.007.
16. Qiu J., Zhang W., Zang C. et al. Identification of key genes and miRNAs markers of papillary thyroid cancer. *Biol Res* 2018;51(1):45.
DOI: 10.1186/s40659-018-0188-1.
17. Rakotomalala R. [TANAGRA: a free software for research and academic purposes (In French)]. In: *Proceedings of EGC'2005, RNTI-E-3*. Vol. 2. Pp. 697–702.
18. Quinlan J.R. C4.5: programs for machine learning. San Francisco: Morgan Kaufmann Publishers Inc., 1993.
19. Mercaldo N.D., Lau K.F., Zhou X.H. Confidence intervals for predictive values with an emphasis to case-control studies. *Stat Med* 2007;26(10):2170–83.
DOI: 10.1002/sim.2677.

Вклад авторов

С.Е. Титов: разработка дизайна исследования, проведение молекулярно-генетического тестирования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Г.А. Катанян: разработка концепции и дизайна исследования, отбор пациентов, написание текста статьи;

Т.Л. Полоз: разработка концепции исследования, научное редактирование статьи;

Л.Г. Измайлова, О.А. Зенцова, Л.Г. Дряева: отбор пациентов;

В.В. Анищенко: анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

S.E. Titov: developing of research design, molecular genetic testing, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme, article writing;

G.A. Katanyan: developing of study concept and design, selection of patients, article writing;

T.L. Poloz: developing of study concept, scientific editing of the article;

L.G. Izmaylova, O.A. Zentsova, L.G. Dryaeva: selection of patients;

V.V. Anishchenko: analysis of the obtained data, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Е. Титов / S.E. Titov: <https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

Т.Л. Полоз / T.L. Poloz: <https://orcid.org/0000-0003-4006-7560>

В.В. Анищенко / V.V. Anishchenko: <https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-14-00074).

Financing. The study was performed with a financial support of Russian Science Foundation (project No. 20-14-00074).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Краевой клинической больницы № 2 (г. Краснодар).

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 Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar).

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

Статья поступила: 07.07.2020. **Принята к публикации:** 20.10.2020.

Article submitted: 07.07.2020. **Accepted for publication:** 20.10.2020.

Результаты внедрения индивидуальной программы терапии сопровождения пациентов с опухолями головы и шеи, проходящих химиолучевую терапию

А.Р. Геворков, А.В. Бойко, Л.В. Болотина, С.В. Шашков, Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева

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

Контакты: Артем Рубенович Геворков dr.gevorkov@gmail.com

Цель исследования – улучшение качества жизни больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области в процессе химио-/биолучевой терапии и в ранние сроки после ее завершения, что позволяет реализовать облучение в полном объеме в оптимальные сроки.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 196 пациентов, прошедших химиолучевое лечение с 2005 по 2016 г. По результатам анализа этого материала была разработана и внедрена в практику программа терапии сопровождения пациентов, проходящих химио-/биолучевую терапию. Особенности программы: 1) применение отечественных гидрогелевых материалов для локальной доставки антибиотиков и ранозаживляющих, обезболивающих, противовоспалительных препаратов, 2) новые схемы обезболивания с дифференцированным патогенетическим подходом и использованием современных трансдермальных форм пролонгированного действия, 3) нутритивная поддержка на всех этапах лечения, 4) обеспечение комплаентности. Для оценки программы проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование с января 2017 г. по март 2019 г. с участием 60 пациентов.

Результаты. Выраженность мукозита и дерматита и связанные с ними изменения в самочувствии пациентов, ходе и сроках облучения статистически значимо в подгруппах не различались. Применение разработанной программы обеспечило контроль над побочными эффектами и позволило провести химиолучевую терапию в полном объеме, в оптимальные сроки и с сохранением удовлетворительного качества жизни.

Заключение. Программа терапии сопровождения пациентов, проходящих химио-/биолучевую терапию, в сочетании с психологической поддержкой эффективна при ведении больных как с точки зрения оптимизации сроков лечения и реабилитации, так и с точки зрения поддержания высокого уровня качества жизни пациентов.

Ключевые слова: терапия сопровождения, химиолучевая терапия, опухоли орофарингеальной зоны, нутритивная поддержка, комплаентность, обезболивание, качество жизни

Для цитирования: Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В. и др. Результаты внедрения индивидуальной программы сопровождения химиолучевой терапии у пациентов с опухолями головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):60–73.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-60-73



Results of implementation of a program of individual support of chemoradiation therapy in patients with head and neck tumors

A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, L.V. Bolotina, S.V. Shashkov, G.R. Abuzarova, R.R. Sarmanaeva

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

The study objective is to improve quality of life in patients with oropharyngeal squamous-cell carcinoma during chemo/bioradiation therapy and at early stages after its completion which allows to perform the full extent of radiation within optimal treatment period.

Materials and methods. A retrospective analysis of data on 196 patients who underwent chemoradiation therapy between 2005 and 2016 was performed. The results were used to develop and implement a program of support for chemo/bioradiotherapy. The program was characterized by: 1. use of Russian hydrogel materials for local delivery of antibiotics and wound-healing, anesthetizing, anti-inflammatory medications; 2. new regimens of pain relief with differentiated pathogenetic approach and use of modern transdermal long-acting forms; 3. nutritional support at every treatment stage; 4. assurance of compliancy. To evaluate the program, prospective randomized controlled study was performed between January of 2017 and March of 2019 including 60 patients.

Results. Mucositis and dermatitis severity and changes in physical state associated with them, progression and duration of radiation did not significantly differ in the two groups. Use of the support program allowed to control adverse effects and to perform chemoradiotherapy to the full extent, at optimal time and with satisfactory quality of life.

Conclusion. The program of support of chemo/bioradiotherapy in combination with psychological support is effective both from the point of view of optimization of treatment and rehabilitation times and from the point of view of maintenance of high quality of life in patients.

Key words: therapy support, chemoradiation therapy, oropharyngeal tumors, nutritional support, compliancy, pain relief, quality of life

For citation: *Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V. et al. Results of implementation of a program of individual support of chemoradiation therapy in patients with head and neck tumors. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(4):60–73. (In Russ.)*

Введение

Сегодня проблема лечения больных опухолями головы и шеи как никогда актуальна, что обусловлено частым выявлением болезни на III–IV стадиях и недостаточным использованием наиболее эффективных, однако достаточно токсичных комбинированных и комплексных методов лечения. Так, в 2018 г., по статистическим данным, в мире зарегистрировано более 700 тыс. новых случаев злокачественных новообразований орофарингеальной области, 1/3 из которых — карциномы ротоглотки [1]. При этом обращает на себя внимание неуклонный рост заболеваемости орофарингеальным раком — более чем на 20 % за 5 лет, по данным Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer). В России наблюдаются те же тенденции, что отражается как в абсолютных цифрах первичной заболеваемости орофарингеальным раком (14 тыс. случаев за 2018 г.), так и в приросте этих показателей (около 3 % в год) [2].

В 90 % случаев опухоли головы и шеи с точки зрения морфологии представляют собой плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Плоскоклеточный рак головы и шеи — агрессивное заболевание, которое более чем у 50 % больных диагностируется на поздних стадиях и требует радикальных подходов, в том числе значительных по объему инвалидизирующих операций [3]. В то же время все большее внимание в онкологии уделяется органосохраняющему лечению. Возможность применения эффективных методов противоопухолевого воздействия часто ограничена тяжелым состоянием пациентов, требующим адекватной поддерживающей терапии на всех этапах лечения, а также реабилитации. В то же время совершенствование подходов к ведению онкологических больных, в том числе активное применение современной терапии сопровождения, заметно улучшило переносимость лечения и обеспечило реализацию его плана в полном объеме и с максимальной эффективностью. Таким образом, в настоящее время перед онкологами стоит комплексная задача — излечить пациента от онкологического заболевания, при этом обеспечив максимально полную его реабилитацию и социальную адаптацию и сохранив высокое качество его жизни.

Лучевая терапия — один из основных методов лечения пациентов с опухолями головы и шеи, поскольку она обеспечивает высокие показатели локорегионарного контроля, общей и безрецидивной выживаемости пациентов [4–6]. Кроме того, нередко не уступая хирургическому методу в эффективности, облучение

по сравнению с ним является более функционально и косметически щадящим. При значительной распространенности опухолевого процесса облучение планируется как ключевой этап комбинированного и комплексного лечения [7]. Особое место отводится лучевой терапии в лечении рецидивов опухолей головы и шеи и в рамках паллиативной помощи. С целью повышения эффективности облучения в настоящее время применяют широкий спектр лекарственных модификаторов, однако ни один из них нельзя назвать оптимальным, в том числе в связи с выраженными побочными эффектами.

Преимущество комбинации ионизирующего излучения с лекарственной радиомодификацией было доказано в последние 15 лет в ряде крупных рандомизированных исследований [6, 8]. Эволюция современных консервативных методов лечения, таких как лучевая и лекарственная терапия, значительно усилила их непосредственный противоопухолевый эффект, однако повысила риск развития осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов, а иногда и приводящих к глубокой инвалидности и даже смерти [9–12]. Побочные эффекты лучевого и лекарственного лечения нередко нивелируют его положительные результаты, требуют незапланированных перерывов в противоопухолевой терапии, отдалают дальнейшие этапы комбинированного и комплексного лечения, повышают риск развития осложнений, отрицательно сказываются на психическом состоянии пациентов и качестве их жизни [13, 14]. В свете сказанного особую роль играет выбор адекватного алгоритма ведения больного в процессе химио-/биолучевого лечения с оценкой риска возникновения нежелательных явлений и индивидуальным подбором терапии сопровождения, позволяющей не только успешно провести лечение в полном объеме, но и обеспечить быструю реабилитацию с сохранением качества жизни пациентов [12]. К настоящему моменту проведено много исследований, посвященных отдельным компонентам терапии сопровождения. При этом в каждом из них был сделан акцент на определенные составляющие сопроводительной терапии. Например, часть работ посвящена методам борьбы с лучевыми реакциями с применением местных ранозаживляющих средств, другие затрагивают аспекты нутритивной поддержки пациентов, в третьих внимание авторов сосредоточено на подборе оптимального способа обезболивания.

Существующие клинические рекомендации по ведению больных плоскоклеточным раком орофарингеальной

области преимущественно описывают методы противоопухолевого лечения. В связи с этим важным направлением современной клинической онкологии является разработка и внедрение индивидуальной программы терапии сопровождения больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны, проходящих лучевую терапию с лекарственной модификацией.

Цель исследования — улучшение качества жизни больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области в процессе химио-/биолучевой терапии и в ранние сроки после ее завершения, что позволяет реализовать облучение в полном объеме в оптимальные сроки.

Материалы и методы

В основу исследования положены результаты обследования и лечения 256 больных со злокачественными новообразованиями рото-, носоглотки и полости рта в отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с 2006 по 2019 г.

Ретроспективно проанализированы данные 196 пациентов, прошедших химиолучевую терапию (ХЛТ) с 2005 по 2016 г., в том числе 128 (65,3 %) мужчин и 68 (34,7 %) женщин. По результатам анализа современных клинических рекомендаций и собственного ретроспективного материала была разработана и внедрена в клиническую практику программа терапии сопровождения больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны, проходящих химио-/биолучевую терапию, подразумевающая обязательный комплексный подход к поддерживающей терапии в сочетании с обеспечением комплаентности пациентов (рис. 1).

Одна из особенностей разработанной программы — применение отечественных гидрогелевых материалов для локальной доставки различных ранозаживляющих, обезболивающих, противовоспалительных препаратов

и антибиотиков. Она также предусматривает внедрение новых схем обезболивания (на основе дифференцированного патогенетического подхода) и своевременное применение современных трансдермальных форм пролонгированного действия. Особое внимание уделено адекватной нутритивной поддержке на всех этапах лечения.

Далее на базе института было запланировано проспективное рандомизированное контролируемое исследование с целью улучшения качества жизни больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области в процессе химио-/биолучевой терапии и в ранние сроки после ее завершения, что позволило бы провести облучение в полном объеме и в оптимальные сроки. Согласно дизайну исследования, разработанная программа сопровождения была включена в план лечения пациентов обеих проспективных подгрупп как обязательный компонент (рис. 2).

Прямое проспективное сравнительное исследование эффективности применяемой программы терапии сопровождения с формированием контрольной группы, не получающей терапии сопровождения, было недопустимо согласно этике проведения клинических исследований. Несомненно, оставить больного без адекватного ухода, в том числе без обезболивания и лечебного питания, что объективно доказало бы эффективность адекватной терапии сопровождения, невозможно. Таким образом, с целью оценки эффективности программы терапии сопровождения было сформулировано 2 самостоятельные задачи:

- 1) провести смешанное исследование для сравнения переносимости ХЛТ в 2 группах пациентов: при бессистемной сопутствующей терапии (ретроспективная оценка) и при комплексном сопровождении в соответствии с предложенной программой (проспективная оценка);
- 2) оценка гипотезы о превосходстве профилактических ранозаживляющих обработок в рамках проспективного анализа результатов основной группы и группы сравнения.

В проспективную группу с января 2017 г. по март 2019 г. было включено 60 пациентов (31 (51,7 %) мужчина, 29 (48,3 %) женщины), у которых ХЛТ проведена в комплексе с терапией сопровождения. Путем рандомизации методом слепых конвертов пациенты проспективной группы были распределены по 2 группам по 30 пациентов в каждой: в основной группе проводили ранозаживляющую терапию с профилактической целью с 1-го дня лечения, а в группе сравнения ее назначали после развития лучевых реакций (начиная с мукозита II степени по СТСАЕ-4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, ver. 4.0, общие критерии определения токсических побочных эффектов, 4-я версия).

В соответствии с дизайном исследования была запланирована сравнительная оценка переносимости

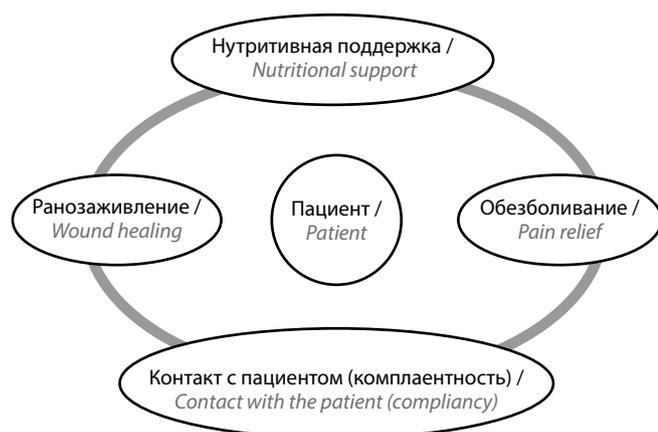


Рис. 1. Комплекс мероприятий терапии сопровождения

Fig. 1. Set of actions for therapy support

Исследование: фаза II, смешанное, одноцентровое, рандомизированное, контролируемое / Study: phase II, mixed, single-site, randomized, controlled



Рис. 2. Дизайн исследования

Fig. 2. Study design

ХЛТ в основной группе и группе сравнения на основании суррогатных (выраженность побочных эффектов, нутритивный статус, выраженность болевого синдрома, субъективная оценка качества жизни) и конечных точек (сроки лечения, длительность перерывов в лечении, показатели эффективности ХЛТ).

Ретроспективный анализ корреляции переносимости ХЛТ и ее эффективности. В ретроспективной группе преобладали пациенты с опухолями III и IV стадий (37,8 и 44,9 % соответственно). Метастатическое поражение лимфатических узлов установлено у 110 (56,1 %) больных (N1 – у 21,9 %, N2 – у 28,1 %, N3 – у 6,1 %). Нами была проанализирована переносимость и эффективность ХЛТ у всех больных с учетом полученной ими лучевой нагрузки, сроков и схемы облучения, а также доз химиопрепаратов. На основании статистического анализа 432 таблиц взаимного сопряжения закодированных факторов были выявлены статистически значимые корреляции между соматическим состоянием пациентов, параметрами опухоли, переносимостью, а также эффективностью противоопухолевого лечения (рис. 3).

Так, была выявлена статистически значимая корреляция результатов лечения с биологически эквивалентными дозами по LQ-модели ($0,01 < p < 0,05$), которые у ряда пациентов оказались значительно меньше

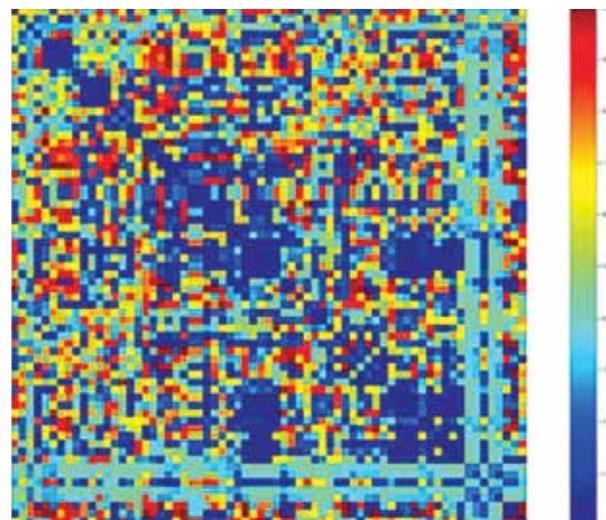


Рис. 3. Корреляционный анализ сопряжения исследуемых факторов
Fig. 3. Correlation analysis of association between the studied factors

номинальных доз, что, в свою очередь, негативно сказывалось на лечебном патоморфозе (табл. 1).

Выраженный лечебный патоморфоз следовало ожидать только при эквивалентных дозах облучения 61–71 LQ. Это отражает, по сути, снижение эффективности лучевого лечения в результате увеличения сроков

Таблица 1. Сопряженность лечебного патоморфоза с дозами по LQ модели ($p = 0,021$)Table 1. Association between treatment pathomorphosis and doses per the LQ model ($p = 0.021$)

Дозы LQ (диапазон) LQ doses (range)	Лечебный патоморфоз 0–2 Treatment pathomorphosis 0–2			Лечебный патоморфоз 3–4 Treatment pathomorphosis 3–4		
	Наблюдаемое Observed	Ожидаемое Expected	Вклад в статистику Statistical contribution	Наблюдаемое Observed	Ожидаемое Expected	Вклад в статистику Statistical contribution
30,0; 40,4	7	4,0	2,25	1	4,0	2,25
40,4; 50,8	7	6,0	0,17	5	6,0	0,17
50,8; 61,2	2	3,5	0,64	5	3,5	0,64
61,2; 71,6	1	3,5	1,79	6	3,5	1,79

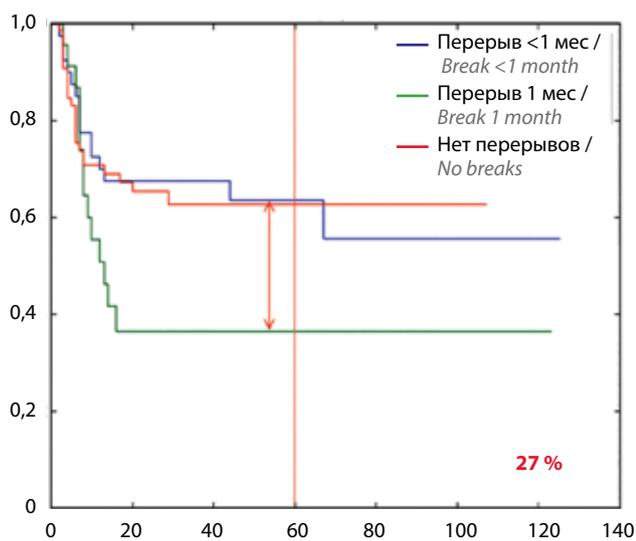


Рис. 4. Влияние перерывов в облучении на показатели 5-летней безрецидивной выживаемости

Fig. 4. Effect of radiotherapy breaks on 5-year progression-free survival

подведения доз вследствие значительных перерывов в облучении. Нами была установлена статистически значимая отрицательная корреляция между увеличением длительности перерывов в облучении (>1 мес) и ухудшением отдаленных результатов лечения, например безрецидивной выживаемости ($p < 0,05$) (рис. 4).

В среднем длительность перерыва в лучевой терапии у мужчин, прошедших лечение по радикальной программе, составила 32 ± 14 дней, у женщин 24 ± 14 дней. В то же время общие сроки ХЛТ у мужчин составили 71 ± 17 дней, у женщин 67 ± 13 дней. Большие перерывы в облучении и неполная реализация плана ХЛТ были обусловлены плохой переносимостью лечения (взаимосвязь статистически значима). В свою очередь, выраженные побочные эффекты ХЛТ были связаны с недостаточным объемом терапии сопровождения. Поддерживающая терапия была сосредоточена на обезболивании и проводилась преимущественно при лучевом эпителиите III степени по СТСАЕ, сопровожда-

вшемся выраженным болевым синдромом. Нередко при успешном обезболивании не была осуществлена коррекция питания и ранозаживляющая обработка (либо они осуществлены в недостаточном объеме).

На основании анализа этих данных и была составлена программа терапии сопровождения, направленная на борьбу с лучевыми реакциями, реабилитацию и поддержание качества жизни пациентов в процессе облучения и по его завершении.

Проспективная группа. У 10 (16,7 %) пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак слизистой полости рта или языка, у 11 (18,3 %) – рак носоглотки, у 39 (65 %) – злокачественные новообразования ротоглотки. Опухоли >4 см в наибольшем измерении (T3) зарегистрированы у 30 (50 %) пациентов, а вовлечение окружающих структур и более глубокое поражение тканей (T4) – у 14 (23,3 %) (табл. 2). Метастатическое поражение лимфатических узлов установлено у 46 (76,7 %) больных. Все пациенты в соответствии с дизайном исследования были рандомизированы в основную группу и группу сравнения, которые статистически значимо не различались по частоте факторов риска развития лучевых реакций (см. табл. 2).

Несмотря на заведомую гетерогенность ретроспективной группы по некоторым параметрам, в целом по сводным характеристикам, например возрасту, она была сопоставима с проспективной группой (рис. 5).

Химиолучевое лечение проведено по радикальной программе у всех пациентов. Дистанционная лучевая терапия осуществлялась на линейных ускорителях с обратным планированием (VMAT) по схеме традиционного фракционирования либо с применением интегрированного буста (0,4–1,5 Гр) до суммарной очаговой дозы 50–54 Гр на локорегионарную область и до суммарной очаговой дозы 70–72 Гр на область опухолевого поражения. Лекарственный компонент лечения подразумевал введение цисплатина в дозе 100 мг/м^2 либо цетуксимаба по стандартам. Разница в лекарственном компоненте ХЛТ и схеме облучения учитывалась при анализе переносимости и результатов лечения.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от пола, возраста, индекса Karnofsky и стадии, абс. (%)

Table 2. Patient distribution per sex, age, Karnofsky index and stage, abs. (%)

Характеристика Characteristic	Ретроспективная группа Retrospective group	Группа сравнения Control group	Основная группа Treatment group	Все пациенты All patients
Пол: Sex:				
мужчины men	128 (65,3)	17 (56,6)*	14 (46,6)*	159 (62,1)
женщины women	68 (34,7)	13 (43,3)*	16 (53,3)*	97 (37,9)
Возраст: Age:				
<40	25 (12,8)	1 (3,3)	2 (6,7)	28 (10,9)
41–50	39 (19,9)	9 (30,0)	6 (20,0)	54 (21,1)
51–60	72 (36,7)	16 (53,3)	13 (43,3)	101 (39,5)
>60	60 (30,6)	4 (13,4)	9 (30,0)	73 (28,5)
Индекс Karnofsky: Karnofsky index:				
100–80	141 (71,9)	23 (76,7)*	24 (80,0)*	188 (73,4)
70	46 (23,5)	7 (23,3)*	6 (20,0)*	59 (23,0)
60	9 (4,6)	0	0	9 (3,6)
Стадия: Stage:				
II	34 (17,3)	0	0	34 (13,3)
III	74 (37,8)	8 (26,7)*	10 (33,3)*	92 (35,9)
IV	88 (44,9)	22 (73,3)*	20 (66,7)*	130 (50,8)

Примечание. Все различия между основной группой и группой сравнения статистически незначимы ($0,35 < p < 0,78$). *Различия с ретроспективной группой статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. All differences compared to the control group are not significant ($0,35 < p < 0,78$). *Significant differences compared to the retrospective group ($p < 0,05$).

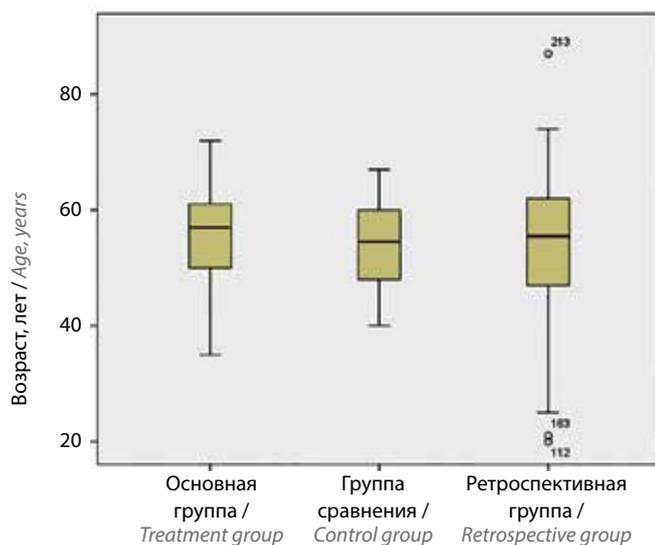


Рис. 5. Сводные характеристики групп пациентов

Fig. 5. Summary characteristics of the patient groups

Комплексная программа терапии сопровождения включала ранозаживление, обезболивание, нутритивную поддержку в сочетании с обеспечением контакта с пациентом и его комплаентности на всех этапах лечения (см. рис. 1). Оговоримся, что понятие терапии сопровождения намного шире и подразумевает также

проведение детоксикационной терапии, коррекции гематологических токсических реакций, противорвотной, противоязвенной, противорвотной, антибиотической терапии и др. Выделение же вышеуказанных 3 основных компонентов было обосновано обязательностью их применения у всех пациентов и необходимостью их объединения в единый комплекс взаимосвязанных мероприятий.

1. Ранозаживление обеспечивали путем локальной обработки слизистых оболочек полости рта и глотки и кожи биополимерным материалом после их санации. В качестве основного средства борьбы с лучевым мукозитом применяли наногель отечественного производства на основе альгината натрия, депонирующий деринат. В группе сравнения обработку осуществляли с момента развития лучевого мукозита II степени по СТСАЕ-4, тогда как в основной группе – с 1-го дня облучения (с профилактической целью).

При развитии лучевого мукозита III степени по СТСАЕ-4 в обеих подгруппах одинаково проводили аппликации атравматических салфеток с деринатом и/или мочевиной в сочетании с коллегелем.

Суррогатным показателем эффективности проводимой ранозаживляющей терапии можно назвать выраженность лучевого мукозита. Согласно полученным нами данным, выраженные лучевые реакции в виде

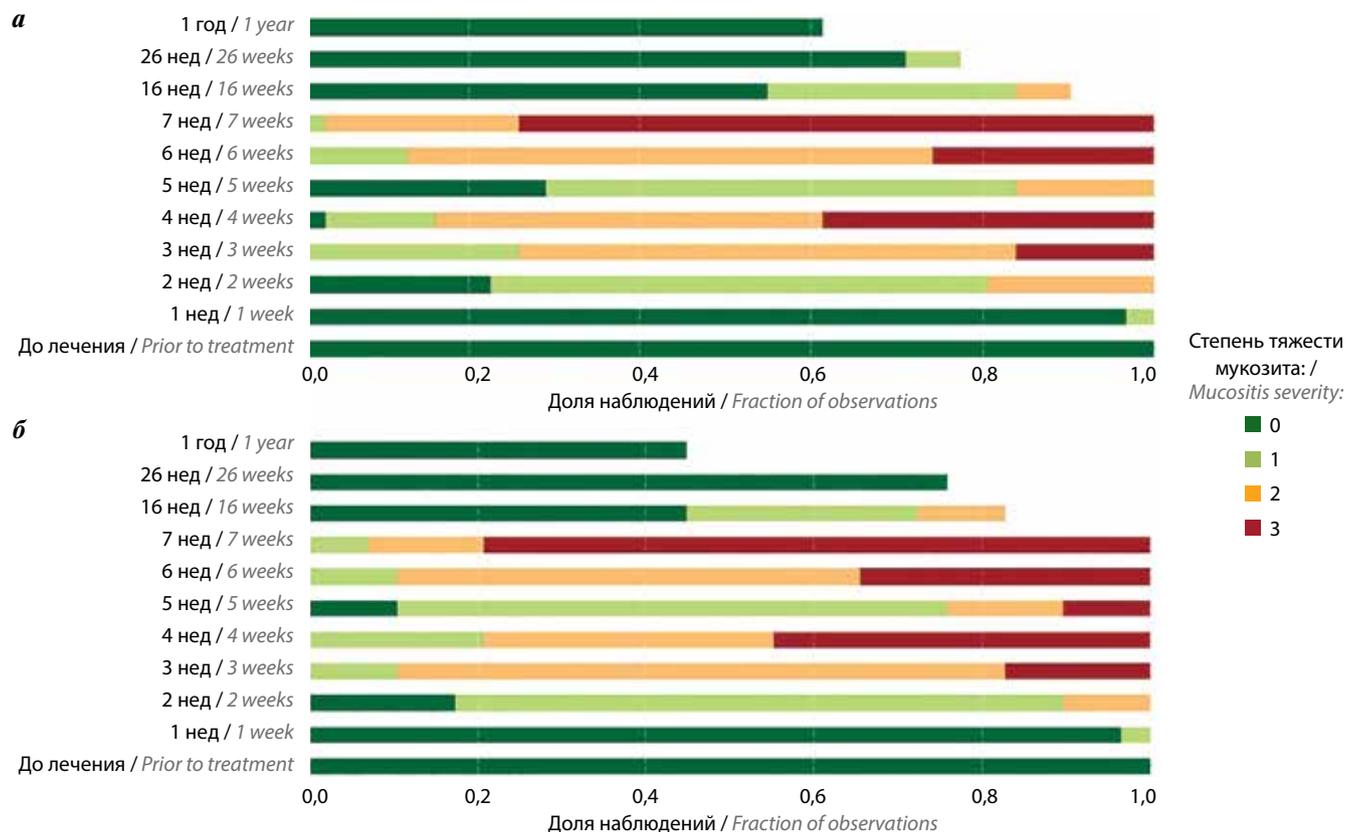


Рис. 6. Динамика развития лучевого мукозита в группе сравнения (а) и основной группе (б)

Fig. 6. Dynamics of radiation-induced mucositis in the control (a) and treatment (b) groups

мукозита III степени по СТСАЕ у 40 % пациентов возникали на 3-й неделе облучения (рис. 6). В подавляющем большинстве случаев эти реакции частично стихали к 5-й неделе на фоне перерыва длительностью не более 10–14 дней. В дальнейшем к 7–8-й неделе эта ситуация повторялась уже у 75–80 % больных, что было обусловлено либо повторным усугублением реакций у пациентов после перерыва, либо наступлением срока развития сливного эпителиита у больных, проходивших лечение без перерыва. Следует отметить, что на фоне активной ранозаживляющей терапии через 2–3 нед после завершения ХЛТ выраженный мукозит уже не наблюдался. Статистически значимых различий в течении мукозита между основной группой и группой сравнения выявлено не было.

В процессе ведения пациентов нами также было уделено особое внимание борьбе с лучевым дерматитом. Следует отметить, что на фоне выраженного лучевого мукозита сами пациенты редко обращают внимание на состояние кожи облучаемой области. Однако при должной коррекции состояния слизистых оболочек, а также целенаправленной оценке выраженности дерматита выяснилось, что на 4–7-й неделях около 50 % пациентов страдали от дерматита II–III степени по СТСАЕ (рис. 7). Своевременное начало проведения местных ранозаживляющих обработок по вышеописанной методике позволяло рассчитывать на полное

стихание дерматита к 10-й неделе от начала лечения (через 2–3 нед после завершения облучения).

2. Обезболивание проводилось согласно Клиническим рекомендациям по обезболиванию Минздрава России с применением так называемой «лестницы обезбоживания» в зависимости от выраженности болевого синдрома Всемирной организации здравоохранения по визуально-аналоговой (ВАШ) и нумерологической (НОШ) шкалам, а также с учетом патогенетической составляющей: ноцицептивного или нейропатического характера боли [15–17]. Еще до начала ХЛТ пациентам с болевым синдромом назначали анальгетики с последующей коррекцией терапии в зависимости от противоопухолевого эффекта. Следует особо отметить, что, по нашим данным, назначение обезболивающих препаратов в итоге требовалось 97 % больных.

Эффективность проводимой обезболивающей терапии оценивалась нами при помощи шкал НОШ и ВАШ с учетом показателей качества жизни согласно опросникам EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Европейская организация по изучению и лечению рака) QLQ-C30 и H&N35. Согласно полученным нами данным, у 80 % пациентов на 3-й неделе облучения удалось достичь полного либо частичного (до 2 баллов по НОШ) стихания болевого

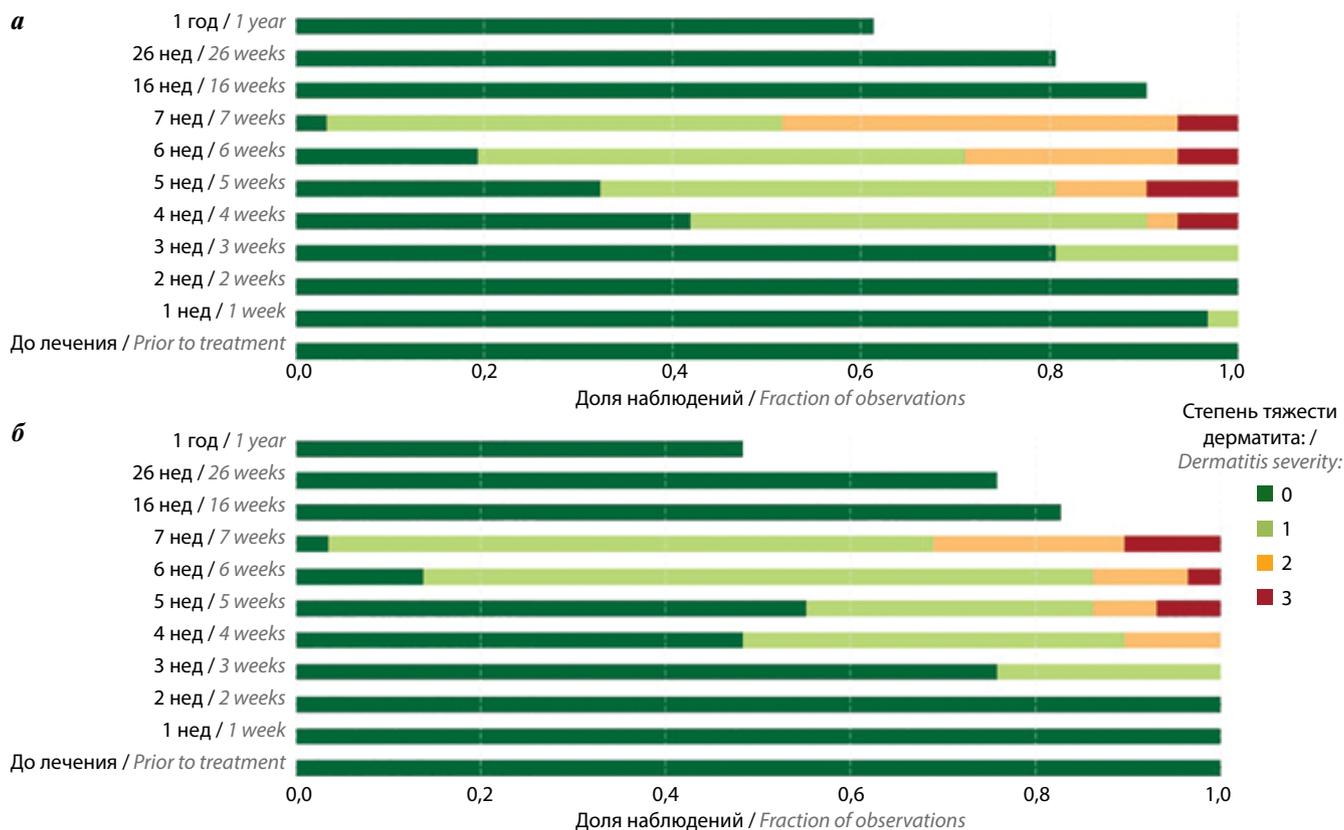


Рис. 7. Динамика развития лучевого дерматита в группе сравнения (а) и основной группе (б)

Fig. 7. Dynamics of radiation-induced dermatitis in the control (a) and treatment (б) groups

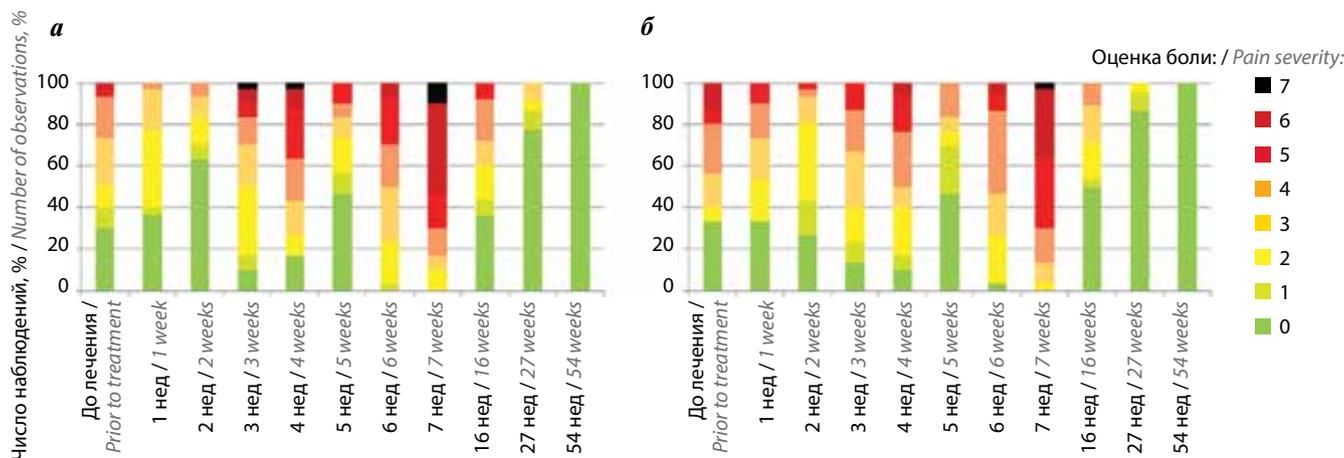


Рис. 8. Выраженность болевого синдрома в группе сравнения (а) и основной группе (б)

Fig. 8. Pain syndrome level in the control (a) and treatment (б) groups

синдрома (рис. 8). Далее наблюдалось 2 пика выраженности болевого синдрома на 4-й и 7-й неделях, коррелировавших с усилением лучевых реакций в этот период. Так, на 7-й неделе боль беспокоила 100 % больных, в том числе в 70 % случаев с интенсивностью ≥ 5 баллов по НОШ. Однако своевременная коррекция анальгезирующей терапии с акцентом на ноцицептивный механизм развития боли позволяла в течение 1–2 сут значительно снизить интен-

сивность болевого синдрома и обеспечить условия для адекватного питания, обработки слизистых оболочек и кожи, а также нормализации физической активности и сна. Следует отметить, что по окончании ХЛТ пациентам требовалось обезболивание еще в течение 2–3 нед с постепенной его отменой. Статистически значимых различий в выраженности болевого синдрома между основной группой и группой сравнения выявлено не было.

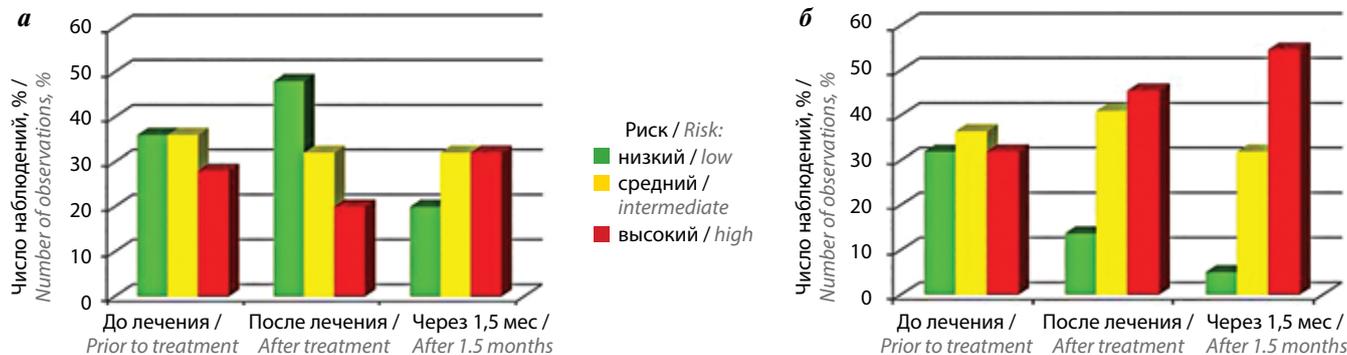


Рис. 9. Риск нутритивной недостаточности в группе сравнения (а) и основной группе (б)

Fig. 9. Risk of nutritional deficiency in the control (a) and treatment (b) groups

3. Нутритивная поддержка всех пациентов проведена согласно алгоритмам Европейского общества клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) и Российского общества клинической онкологии с учетом критериев MUST риска развития нутритивной недостаточности [18]. Лечебное питание назначали по принципам обеспечения энергией – 300–400 ккал/сут, а также белком – 0,3–0,5 г/кг + 50 %. Калораж определяли из расчета 25–30 ккал/кг/сут при суточной дозе белка не менее 1 г/кг. Всем пациентам назначали сипинг как наиболее физиологичный вариант питания, способствующий сохранению нормального акта глотания и ранней реабилитации пациентов.

С целью оценки адекватности нутритивной поддержки еженедельно измеряли массу тела, вычисляли индекс массы тела и определяли уровень общего белка в сыворотке крови с оценкой нутритивного риска. Несмотря на то, что более чем у 60 % пациентов в основной группе и группе сравнения исходно определен промежуточный и высокий риск нутритивной недостаточности (рис. 9), все они в итоге получили весь объем питания перорально, установка зонда и гастростомия никому не потребовались. Непосредственно по завершении лечения риск нутритивной недостаточности различался и был выше в группе сравнения: более 40 % пациентов группы сравнения находились в зоне низкого риска нутритивной недостаточности, тогда как в основной группе – 5 %. Высокий же риск наблюдался в 52 и 30 % случаев соответственно. При этом ИМТ снижался в обеих подгруппах одинаково, без статистически значимых различий. Следует отметить, что нарушения питания статистически значимо коррелировали с выраженностью ксеростомии и тошноты на фоне введения химиопрепарата (преимущественно на 1, 4 и 5-й неделях лечения), частотой жалоб на вязкую слюну и ихорозный запах в полости рта и глотке.

4. Условно говоря, можно выделить 4-й компонент программы, а по сути – обязательное условие успешной реализации 3 вышеописанных компонентов. Это **обес-**

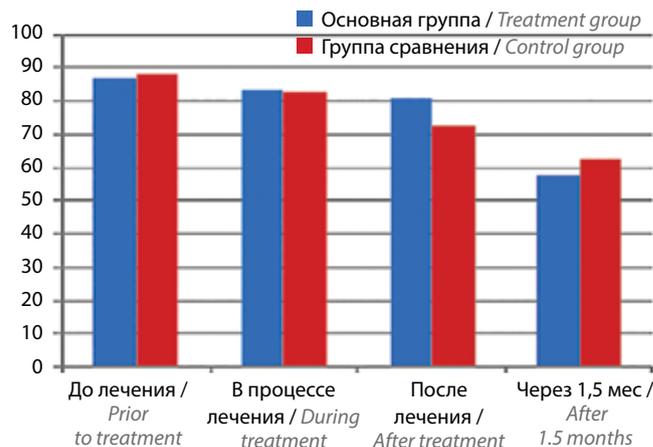


Рис. 10. COMPLAINTY пациентов в группе сравнения и основной группе

Fig. 10. Patient compliancy in the control and treatment groups

печение приверженности пациентов к лечению. Мы в обязательном порядке налаживали контакт с больными, иначе терапия сопровождения могла быть скомпрометирована из-за невыполнения вышеуказанных рекомендаций. COMPLAINTY оценивали с помощью теста Мориски–Грина. До лечения и в начале ХЛТ COMPLAINTY в обеих подгруппах была достаточно высокой (более 85 %), однако к моменту завершения курса контакт несколько снижался и в период последующего наблюдения некоторые пациенты во многом теряли интерес к рекомендациям врачей (COMPLAINTY 56–62 %) (рис. 10).

В нашем исследовании пациентам не удалось полностью избежать выраженных лучевых реакций и связанных с ними проблем, что было ожидаемым и соответствовало опыту ведущих клиник мира. Гипотеза о лучшей переносимости ХЛТ в основной группе за счет профилактического применения ранозаживляющих средств не подтвердилась. Выраженность мукозита и дерматита и связанных с ними изменений самочувствия, а также сроки облучения статистически значимо в подгруппах не различались. Однако в целом применение в проспективной части исследования программы

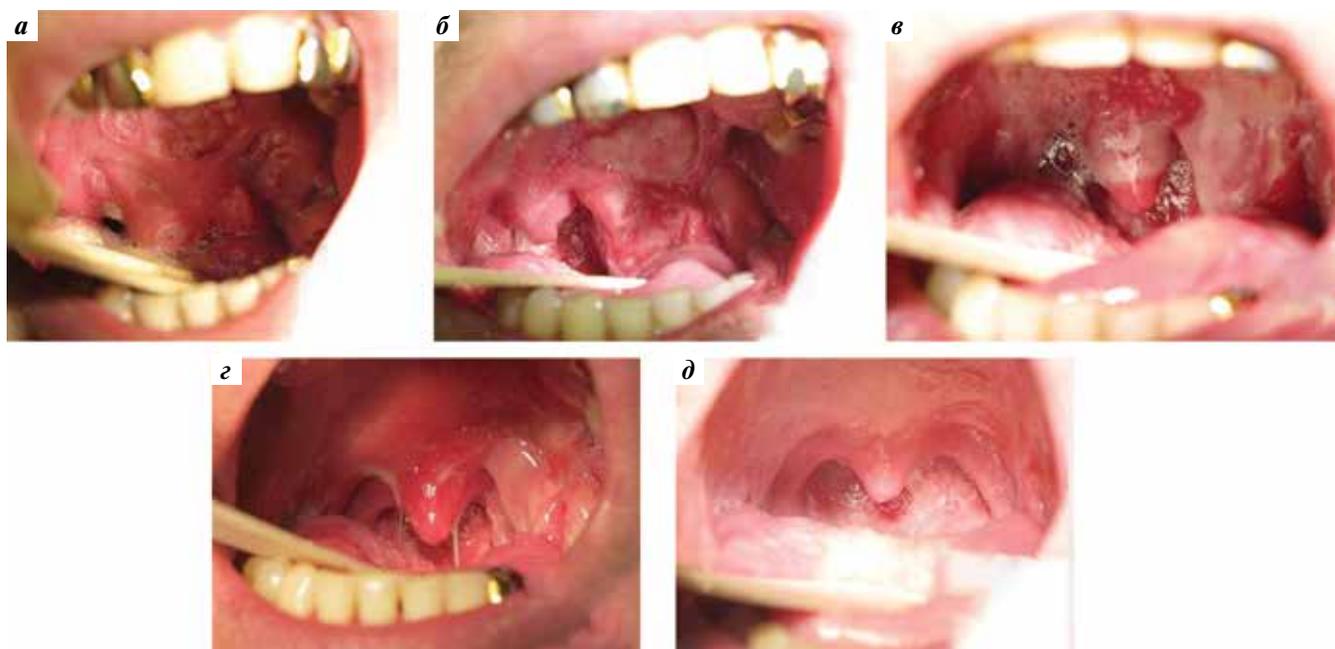


Рис. 11. Состояние полости рта и глотки пациента по поводу рака ротоглотки T4N0M0: а – до начала химиолучевой терапии; б – через 3 нед терапии (24 Гр); в – через 5 нед терапии (40 Гр); г – через 7 нед терапии (64 Гр); д – через 8 нед терапии (70 Гр)

Fig. 11. Condition of the mouth and pharynx of a patient due to oropharyngeal cancer T4N0M0: а – prior to chemoradiation therapy; б – 3 weeks after the start of therapy (24 Gy); в – 5 weeks after the start of therapy (40 Gy); г – 7 weeks after the start of therapy (64 Gy); д – 8 weeks after the start of therapy (70 Gy)

терапии сопровождения в сочетании с психологической поддержкой пациентов, поддерживающей комплаентность, обеспечило контроль над побочными эффектами ХЛТ и реализацию ХЛТ в полном объеме. В итоге у всех пациентов отмечалось волнообразное течение побочных реакций с нарастанием их к концу лечения, что было связано как с перерывами в процессе лучевой терапии (не более 14 дней), так и с тем, что периодически требовалась дополнительная коррекция терапии сопровождения (рис. 11). Так, нарастание мукозита коррелировало с развитием болевого синдрома ноцецептивного характера, в то время как нейропатический компонент боли отступал на второй план вследствие ответа опухоли на лечение. Это требовало коррекции обезболивания с его интенсификацией преимущественно на 7-й неделе облучения и в ранние сроки после окончания терапии. Следует отметить, что комплаентность статистически значимо коррелировала с выраженностью болевого синдрома. В свою очередь, интенсивность ранозаживляющей терапии коррелировала с выраженностью мукозита с 2 пиками на 3–4-й и 7–8-й неделях. Питание *per os* в начале лечения было не затруднено (светлый промежуток благодаря резорбции опухоли), но затем оно было затруднено на фоне мукозита.

В результате полноценной реализации программы терапии сопровождения в ближайшие сроки после лечения, в среднем на 9–10-й неделе, отмечалось полное стихание лучевых реакций. А самое главное, своевременный полноценный уход за пациентами позволил

им пройти противоопухолевое лечение в полном объеме, в оптимальные сроки и с сохранением удовлетворительного качества жизни, в чем и заключались основные задачи нашей работы.

Как уже упоминалось, для объективизации сравнения объема лучевой терапии мы оценивали эквивалентные дозы согласно LQ-модели с учетом перерывов в лечении. Рис. 12 отражает статистически значимо меньшие эквивалентные дозы в ретроспективной группе, тогда как в основной группе и группе сравнения все пациенты получили эквивалентные дозы, соответствующие радикальным. В проспективной группе также достигнуто значительное сокращение длительности перерыва (с 28 до 14 дней) и общего срока лечения (с 69 до 58 дней) (рис. 13, 14).

Закономерным результатом стала высокая непосредственная эффективность ХЛТ. Следует отметить значительную частоту полных резорбций не только при локализации процесса в таких радиочувствительных зонах, как рото- и носоглотка, но и при локализации в полости рта (табл. 3).

По опросникам EORTC QLQ-C30 и N&N35 общее состояние больных оценено как удовлетворительное не только в начале лечения, но и в процессе терапии на пике реакций, а также по завершении лечения (рис. 15).

Отмечено некоторое ожидаемое ухудшение физического состояния на пике реакций. Потребность в обезболивании статистически значимо повышалась на фоне выраженных лучевых реакций. Несмотря на нарушение питания на пике лучевых реакций, в период реабилитации

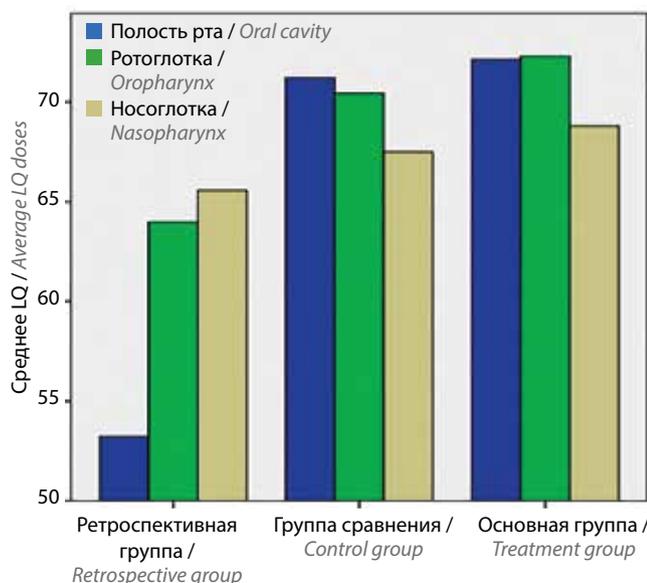


Рис. 12. Сравнение эквивалентных доз, подведенных за курс лучевой терапии в ретроспективной группе, группе сравнения и основной группе

Fig. 12. Comparison of equivalent doses per radiotherapy course in the retrospective, control and treatment groups

после завершения ХЛТ у пациентов обеих подгрупп происходила прибавка массы тела. При этом на фоне адекватного обезбоживания у пациентов сохранялся аппетит, что также сыграло свою роль в борьбе с нутритивной недостаточностью.

Ввиду локализации и распространенности опухолевого поражения все пациенты еще до начала лечения испытывали дискомфорт при общении, были эмоционально нестабильны и социально дезадаптированы. Однако адекватная терапия сопровождения в сочетании с выраженным противоопухолевым эффектом и психологической поддержкой позволила достичь значительного улучшения эмоционального состояния, социализации и устранить проблемы в общении в основной группе и группе сравнения.

Заключение

Комплексная программа терапии сопровождения в сочетании с психологической поддержкой достоверно эффективна при ведении пациентов, проходящих ХЛТ, как с точки зрения оптимизации сроков лечения и реабилитации, так и с точки зрения обеспечения высокого уровня качества жизни. Выраженные лучевые реакции (мукозит, дерматит II–III степени) неизбежны на современном уровне развития лучевой терапии, однако не должны ограничивать возможность реализации радикального плана ХЛТ и значительно сказываться на самочувствии пациентов. Программа терапии сопровождения пациентов с опухолями головы и шеи, проходящих ХЛТ, обязательно включает обезбоживание, нутритивную поддержку и ранозаживляющее лечение. Обезболивающая терапия должна носить диф-

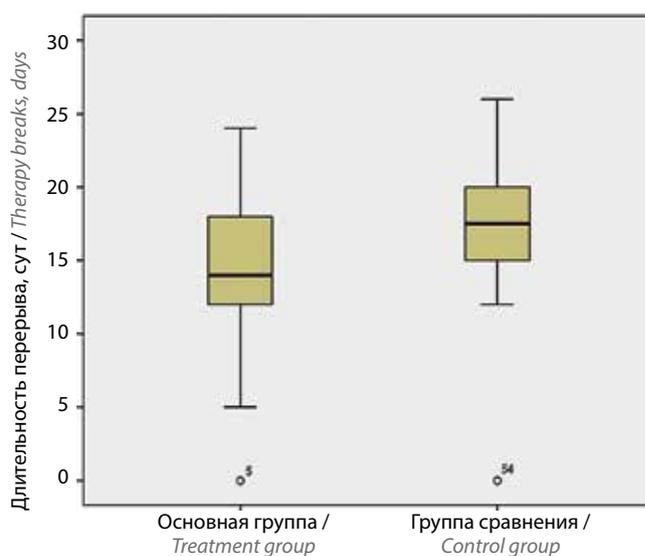


Рис. 13. Сравнение длительности перерывов в ходе курса лучевой терапии в группе сравнения и основной группе

Fig. 13. Comparison of radiation therapy breaks in the treatment and control groups

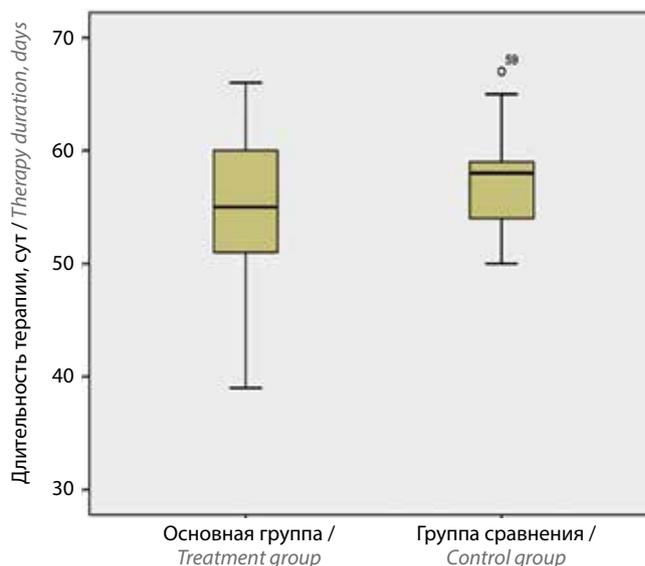


Рис. 14. Сравнение длительности терапии в группе сравнения и основной группе

Fig. 14. Comparison of therapy duration in the treatment and control groups

ференцированный характер с учетом механизма возникновения болевого синдрома (нейропатический, ноцицептивный) и своевременно корректироваться согласно «лестнице обезбоживания» Всемирной организации здравоохранения. Нутритивная поддержка требуется пациентам до начала ХЛТ, во время ее проведения, в период стихания лучевых реакций и реабилитации (не менее 1,5 мес). Ранозаживляющее лечение носит локальный характер, должно проводиться с момента развития лучевых реакций до полного их стихания, включать всю область их проявления и корректироваться в зависимости от выраженности побочных

Таблица 3. Непосредственные результаты химиолучевой терапии в основной и контрольной группах

Table 3. Immediate results of chemoradiotherapy in the treatment and control groups

Результат Result	Число случаев, абс. (%) в зависимости от локализации Number of cases, abs. (%), in the localization							
	Ротоглотка Oropharynx		Полость рта Oral cavity		Носоглотка Nasopharynx		Все локализации All	
	ГС CG	ОГ TG	ГС CG	ОГ TG	ГС CG	ОГ TG	ГС CG	ОГ TG
Полный ответ Complete response	15 (83,3)	16 (84,2)	3 (60,0)	4 (66,7)	7 (100,0)	5 (100,0)	25 (83,3)	25 (83,3)
Частичный ответ Incomplete response	3 (16,7)	2 (10,5)	2 (40,0)	2 (33,3)	0	0	5 (16,7)	4 (13,3)
Общий ответ Overall response	18 (100,0)	18 (94,7)	5 (100,0)	6 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	30 (100,0)	29 (96,7)
Стабилизация Stable disease	0	1 (5,3)	0	0	0	0	0	1 (3,3)
Прогрессирование Progressive disease	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. ГС – группа сравнения; ОГ – основная группа.

Note. CG – control group; TG – treatment group.

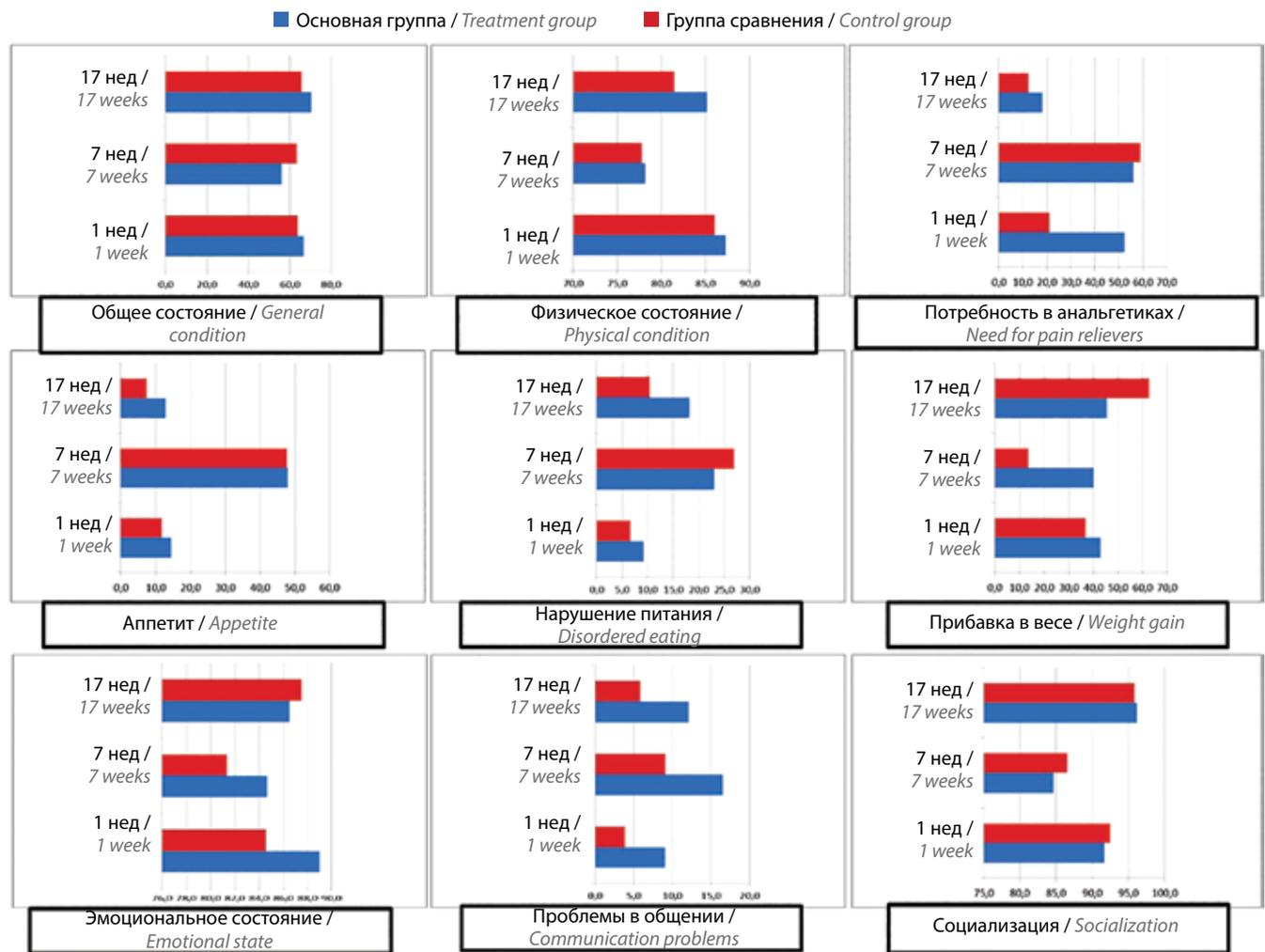


Рис. 15. Оценка качества жизни пациентов по опросникам EORTC

Fig. 15. Patient quality of life evaluation per the EORTC questionnaires

эффектов. Одним из главных критерием эффективности терапии сопровождения следует считать высокий уровень качества жизни пациентов, в том числе по данным опросников EORTC QLQ-C30 и H&N35.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- 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 p. (In Russ.)].
- Multidisciplinary care of the head and neck cancer patient. Ed. by E. Maghami, S. Allen. Springer, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-65421-8.
- Radiotherapy in practice: external beam therapy. Ed. by P. Hoskin. Oxford University Press, 2019. 545 p.
- Shah J.P., Patel S.G., Singh B., Wong R. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology. 5th edn. Elsevier, 2020. 859 p.
- Handbook of evidence-based radiation oncology. 3rd edn. Ed. by E.K. Hansen, M. Roach. Springer International Publishing AG, 2018. 937 p. DOI: 10.1007/978-3-319-62642-0.
- Pignon J.P., Maitre A.L., 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(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
- Radiation therapy for head and neck cancers. A case-based review. Ed. by M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit, U. Sele. Springer International Publishing, 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-10413-3.
- Scully C., Epstein J., Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004;26(1):77–84. DOI: 10.1002/hed.10326.
- Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J. et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62(6):400–22. DOI: 10.3322/caac.21157.
- Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(19):e3403. DOI: 10.1097/MD.0000000000003403.
- Radiation therapy treatment effects. An evidence-based guide to managing toxicity. Ed. by B.F. Koontz. Springer Publishing Company, 2018. 324 p.
- Sonis S.T. Oral Mucositis. Springer Healthcare, 2012. DOI: 10.1007/978-1-907673-46-7.
- Zhu G., Lin J.-C., Kim S.-B. et al. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2016;16:42. DOI: 10.1186/s12885-016-2073-z.
- Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13(92):e58–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
- IASP. Available at: <http://www.iasp-pain.org>.
- World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edn. Geneva: WHO, 1996. 70 p.
- Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли 2017;7(3-S2):524–32. [Sytov A.V., Leiderman I.N., Lomidze S.V. et al. Practical recommendations for nutritional support of cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2017;7(3-S2):524–32. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-575-583.

Вклад авторов

А.Р. Геворков: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проведение химиолучевого лечения и терапии сопровождения, анализ полученных данных, научное редактирование, написание текста статьи;

А.В. Бойко, Л.В. Болотина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование, научное консультирование;

С.В. Шашков: обзор публикаций по теме статьи, проведение химиолучевого лечения и терапии сопровождения, сбор и анализ данных, написание текста статьи;

Г.Р. Абузарова: научное консультирование, консультирование пациентов, проведение терапии сопровождения;

Р.Р. Сарманаева: консультирование пациентов, проведение терапии сопровождения.

Authors' contributions

A.R. Gevorkov: developing the research design, reviewing of publications on the article's theme, chemoradiotherapy, therapy of support, analysis of the obtained data, scientific editing, article writing;

A.V. Boyko, L.V. Bolotina: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing, scientific advice;

S.V. Shashkov: reviewing of publications on the article's theme, chemoradiotherapy, therapy of support, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

G.R. Abuzarova: scientific advice, medical consultation, therapy of support;

R.R. Sarmanaeva: medical consultation, therapy of support.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Р. Геворков / A.R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

А.В. Бойко / A.V. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>

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

С.В. Шашков / S.V. Shashkov: <https://orcid.org/0000-0002-1683-0434>

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 study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

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 A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center.

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

Статья поступила: 14.09.2020. **Принята к публикации:** 21.12.2020.

Article submitted: 14.09.2020. **Accepted for publication:** 21.12.2020.

Роль пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

А.Э. Казимов¹, А.М. Мудунов², З.В. Григорьевская¹, И.А. Задеренко¹, С.Б. Алиева¹, Н.С. Багирова¹,
И.Н. Петухова¹, И.В. Терещенко¹, М.Б. Пак¹

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

²Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Александр Эркинович Казимов mr.kazimov@yandex.ru

Цель исследования — оценить влияние пародонтопатогенных микроорганизмов на развитие плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и риск его рецидива.

Материалы и методы. Проведено микробиологическое исследование биоматериалов 150 пациентов. Основная группа включала 100 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта T3 – T4 и была разделена на 2 подгруппы по 50 пациентов в каждой. В контрольную группу вошли 50 пациентов.

Результаты. Анализируя результаты, полученные в подгруппе первичных пациентов, выявлены следующие закономерности: у 2 (50 %) из 4 пациентов, у которых выделены *Fusobacterium spp.*, развился рецидив основного заболевания, также отмечен случай отдаленного метастазирования в кости. Из 35 пациентов, в биоматериале которых обнаружены *Prevotella spp.*, у 16 (45,7 %) выявлен рецидив опухолевого процесса. Из 10 пациентов с *Veillonella spp.* рецидив развился у 20 %. Из аэробов чаще всего встречались *Streptococcus spp.* Из пациентов, прошедших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, рецидивы развились у 28,5 %, а отдаленные метастазы — у 4,7 %. В подгруппе повторных пациентов выявлены следующие закономерности: из 27 пациентов, у которых выделены *Fusobacterium spp.*, рецидив основного заболевания развился у 63 %. Из 26 пациентов, в биоматериале которых обнаружены *Prevotella spp.*, у 11 (42,3 %) развился местный рецидив. Из 24 пациентов с *Veillonella spp.* рецидив развился у 33,3 %. Среди аэробов чаще всего выделялись *Streptococcus spp.*, рецидивы развивались в 21 % случаев.

Ключевые слова: пародонтопатогены, плоскоклеточный рак, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Gemella spp.*, *Treponema denticola*

Для цитирования: Казимов А.Э., Мудунов А.М., Григорьевская З.В. и др. Роль пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):74–85.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-74-85



Role of periodontal pathogens in carcinogenesis of squamous-cell carcinoma of the oral mucosa

A.E. Kazimov¹, A.M. Mudunov², Z.V. Grigorievskaya¹, I.A. Zaderenko¹, S.B. Alieva¹, N.S. Bagirova¹, I.N. Petukhova¹,
I.V. Tereshchenko¹, M.B. Pak¹

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

²Lapino Clinical Hospital, 111 1st Uspenskoe Hwy, Lapino Village, Odintsovsky Dst., Moscow Region, Russia

The study objective is to evaluate the effect of periodontal microorganisms on development of squamous-cell carcinoma of the oral mucosa and the risk of its recurrence.

Materials and methods. Microbiological study of biomaterials from 150 patients was performed. The study group included 100 patients with T3–T4 squamous-cell carcinoma of the oral mucosa and was subdivided into two subgroups with 50 patients in each. The control group included 50 patients.

Results. Analysis of the results obtained in the subgroup of primary patients showed the following trends: in 2 (50 %) of 4 patients with *Fusobacterium spp.*, recurrence of the main disease was observed as well as a case of distant metastasis into the bones. Among 35 patients with *Prevotella spp.* in the biomaterials, in 16 (45.7 %) recurrence of the tumor was observed. Among 10 patients with *Veillonella spp.*, recurrence was observed in 20 %. The most common aerobic microorganism was *Streptococcus spp.* Among patients who underwent treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, recurrence was diagnosed in 28.5 %, distant metastases in 4.7 %. In the subgroup of repeat patients, the following trends were observed: among 27 patients with *Fusobacterium spp.*, recurrence of the main disease was observed in 63 %. Among 26 patients with *Prevotella spp.* in the biomaterial, in 11 (42.3 %) local recurrence was observed. Among 24 patients with *Veillonella spp.*, recurrence developed in 33.3 %. The most common aerobic microorganism was *Streptococcus spp.*, recurrences developed in 21 % of cases.

Key words: *periodontic pathogens, squamous-cell carcinoma, Prevotella spp., Fusobacterium spp., Veillonella spp., Gemella spp., Treponema denticola*

For citation: Kazimov A.E., Mudunov A.M., Grigorievskaya Z.V. et al. Role of periodontal pathogens in carcinogenesis of squamous-cell carcinoma of the oral mucosa. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(4):74–85. (In Russ.)*

Введение

На долю злокачественных новообразований области головы и шеи приходится около 20 % в общей структуре онкологической заболеваемости. Рак орорфарингеальной области диагностируют в 3–7 % случаев злокачественных новообразований. Он занимает 9–13-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями [1–3]. Несмотря на то что злокачественные новообразования данной области доступны визуальному осмотру, доля пациентов, обращающихся за специализированной помощью уже с III–IV стадиями, остается достаточно высокой и составляет около 62 % (III стадия – 28,4 %, IV – 33,6 %) [1, 4, 5]. Такая ситуация требует комплексного подхода к лечению, включающего химио- и лучевую терапию, расширенные и комбинированные оперативные вмешательства с замещением дефектов реваккуляризованными лоскутами [1, 6]. Несмотря на современные возможности лечения злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, доля инфекционных осложнений достаточно велика и достигает 50 %. Основные факторы риска развития инфекций в послеоперационном периоде – большая длительность оперативного вмешательства, массивная интраоперационная кровопотеря, химиолучевое лечение в анамнезе, некроз лоскутов.

Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде развиваются в 22,7–32,1 % случаев, по некоторым данным – в 73 %. Местные инфекции могут приводить к несостоятельности послеоперационных швов, образованию оростом и свищей, развитию флегмон, сепсиса [2, 7–10]. Все это затрудняет реабилитацию пациентов, приводит к ухудшению качества жизни, отодвигает сроки начала противоопухолевой терапии в послеоперационном периоде. Наиболее частыми возбудителями инфекционных осложнений у этой категории больных являются *Staphylococcus aureus* (26,6–32,6 %) и *Enterococcus* spp. (12,0 %), *Klebsiella pneumoniae* (14,1 %), *Pseudomonas aeruginosa* (12,0 %), *Candida* spp. (9,3 %), а также анаэробные бактерии (4 %) и аэробно-анаэробные ассоциации (88 %) [11–14].

Полость рта представляет собой уникальную экосистему со своим микробным пейзажем – микробиотой. Существует прямая взаимосвязь между микробиотой и обменными процессами в организме. Состав микробиома призван улучшать обменные процессы, способствовать укреплению местного иммунитета. Но при изменении его состава ситуация меняется. Это может приводить в том числе к изменению экспрессии

генов, мутациям и развитию онкологического процесса в полости рта.

По мнению ряда авторов, в слюне и на слизистой оболочке полости рта содержится около 770 видов микроорганизмов, которые выполняют различную функцию, в том числе защитную [15, 16]. Острые и хронические воспалительные процессы (кариес, гингивиты, пародонтиты и т.д.) изменяют микробный пейзаж, ведут к дисбиозу, что, в свою очередь, ослабляет местный иммунитет в этой области. Существует ряд работ, в которых представлены доказательства того, что некоторые пародонтопатогенные микроорганизмы, а именно их эндотоксины (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Prevotella* spp., *Veillonella* spp., *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium* spp. и др.) могут быть канцерогенами [11–13, 17].

С начала 2000-х гг. опубликована серия работ, в которых рассматривался вопрос о возможности влияния отдельных микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Prevotella* spp., *Veillonella* spp., *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium* spp. и др., на развитие не только инфекционных заболеваний зубочелюстной системы, но и опухолей, в частности плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и глотки [5, 13, 15, 18–20]. Исследования показали, что бактерии могут вызывать хронический инфекционный процесс и продуцировать различные токсины, которые нарушают клеточный цикл и pH. В свою очередь, хронические инфекции вызывают пролиферацию клеток, внутриклеточное накопление патогенов, репликацию ДНК и воздействуют на сигнальные пути MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы). MAPK – группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих транскрипцию генов, пролиферацию, апоптоз и метаболизм клеток, что приводит к увеличению частоты трансформации клеток в опухолевые [16, 17].

Группа исследователей Познаньского медицинского университета им. Кароля Марцинковского под руководством Т.М. Карпи́нски провела метаанализ данных о роли пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта [11]. Они выявили взаимосвязь некоторых бактерий с плоскоклеточным раком полости рта, например: *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas gingivalis* и *Capnocytophaga gingivalis*. Рак слизистой оболочки полости рта и предопухолевое состояние также связывают с бактериями из родов *Fusobacterium*,

Veillonella, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Haemophilus* и *Enterobacteriaceae* [21].

В одном из проведенных исследований D. Mager и соавт. изучали 40 видов бактерий, встречающихся в полости рта у здоровых добровольцев и у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Выявлено превышение содержания 3 видов микроорганизмов (*Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* и *Streptococcus mitis*) в слюне больных плоскоклеточным раком полости рта. Эти 3 вида бактерий были предложены в качестве диагностических маркеров: было доказано, что у пациентов с повышенным содержанием микроорганизмов в слюне в дальнейшем в 80 % случаев развивался рак слизистой оболочки полости рта [22].

Streptococcus anginosus — особенно важный маркер рака головы, шеи и пищевода [23–25]. В исследованиях H. Sakamoto и соавт. у больных раком полости рта стрептококки чаще всего выделялись (*S. intermedius*, *S. constellatus*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. salivarius*) из метастатических шейных лимфатических узлов, а среди анаэробных бактерий — *Peptostreptococcus* spp. [26].

Y. Zhang и соавт. предполагают, что существует 3 механизма действия микробиоты полости рта на патогенез рака.

Первый механизм — хроническое воспаление. Медиаторы воспаления вызывают или облегчают пролиферацию клеток, мутагенез, активацию онкогенов и ангиогенез. Второй механизм — влияние на пролиферацию клеток, перестройку цитоскелета, активацию NF-κB и ингибирование клеточного апоптоза. Третий механизм — продукция эндотоксинов, которые могут быть канцерогенными [27].

Анаэробы, такие как *Porphyromonas*, *Prevotella* и *Fusobacterium*, вызывают заболевания пародонта и хронические воспалительные процессы. Эти бактерии стимулируют выработку медиаторов воспаления и оказывают вредное воздействие на фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, а также компоненты внеклеточного матрикса. Пародонтопатогены влияют на рост местных концентраций различных цитокинов, включая интерлейкин 1β, 6, 17, 23, фактор некроза опухоли α (TNF-α) и матриксные металлопротеиназы MMP-8 и MMP-9 [28].

M. C. Mendoza и соавт., S. H. Yang и соавт., M. T. Nieminen и соавт. в своих исследованиях продемонстрировали, что Td-CTLP превращает proMMP-8 и MMP-9 в их активные формы. Кроме того, Td-CTLP способен разрушать тканевые ингибиторы металлопротеиназ TIMP-1 и TIMP-2, α1-антихимотрипсин, а также компонент C1q. Доказано, что MMP регулируют инвазию опухолевых клеток, экстравазацию, ангиогенез и воспаление и оказывают значительное влияние на микроокружение опухоли [5, 13, 15, 16–18, 29]. Необходимо отметить, что в нашей стране подобные исследования не проводились.

Porphyromonas gingivalis обладает сильным антиапоптотическим действием и может подавлять химически индуцированный апоптоз. Бактерия активирует передачу сигналов Jak1-Stat3 (сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT) на митохондриальной мембране, ингибирует активность проапоптотического белка, увеличивает соотношение белков Bcl2 (антиапоптотические) и Bax (проапоптотические), вследствие чего происходит свертывание высвобождения эффекторного цитохрома из процесса апоптоза. В дальнейшем блокируется активация как каспазы-9, так и экзекутора каспазы-3. Примечательно, что *Porphyromonas gingivalis* подавляет апоптоз в эпителиальных клетках несколькими путями. Экспрессия микроРНК модулируется, и активация miR-203 приводит к ингибированию SOCS3 (супрессор передачи сигналов цитокинов 3) и последующему подавлению апоптоза. *Porphyromonas gingivalis* секретирует нуклеозиддифосфатазину, которая может функционировать в качестве АТФазы и предотвращать АТФ-зависимый апоптоз, опосредованный через пуриnergический рецептор P2X7, который играет решающую роль в стимуляции роста клеток, неоваскуляризации, метастазировании и секреции воспалительных цитокинов [30–33].

Fusobacterium nucleatum может усилить пролиферацию и миграцию клеток благодаря сигнальным молекулам, которые включают киназы, участвующие в контроле клеточного цикла. Бактерия также активирует p38, что приводит к секреции MMP-9, MMP-13 (коллагеназа 13), и, как следствие, играет важную роль в инвазии опухоли и метастазировании [34, 35].

LPS-активированные воспалительные цитокины *Fusobacterium nucleatum* включают интерлейкины 1β, 6 и TNF-α. Хронический воспалительный процесс нарушает прикрепление пародонта и ведет к повреждению тканей [36]. Инфекция *Fusobacterium nucleatum* модулирует несколько антиапоптотических путей, индуцирует передачу сигналов NF-κB как следствие активации Toll-подобного рецептора [37]. Важное значение имеет адгезин/инвазин FadA, который связывается с E-кадхерином на клетках карциномы и активирует передачу сигналов β-катенина. Этот путь приводит к усилению транскрипционной активности, активации провоспалительных цитокинов, онкогенов и стимуляции пролиферации раковых клеток [35]. FadA является ключевым фактором вирулентности *Fusobacterium nucleatum* и изменяет инфильтрацию макрофагами и метилирование промотора циклинзависимого ингибитора киназы 2A (CDKN2A) в раковых поражениях [37]. *Fusobacterium nucleatum* может также активировать передачу сигналов β-катенина через свой липосахарид. В этом процессе наблюдается усиление экспрессии β-катенина, онкогенов C-тус и циклина D1 [38]. Кроме того, *Fusobacterium nucleatum* активирует p38, что приводит к секреции MMP-9 и MMP-13, которые играют

очень важную роль в инвазии раковых клеток и метастазировании [34].

Одним из основных цитокинов воспалительного ответа является TNF- α . Этот цитокин синтезируется моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, фибробластами, лимфоцитами и тучными клетками в ответ на многие факторы, включая бактериальный липосахарид. TNF- α значимо индуцирует продукцию активных кислородных соединений, лейкотриенов, простагландинов и металлопротеиназ [39], приводит к уменьшению количества остеогенных клеток и фибробластов. В отличие от больших количеств TNF- α , которые связаны с разрушением опухоли, воздействие малых количеств этих молекул связано с развитием опухолевого процесса [40]. Активация онкогенных сигнальных путей в эпителиальных клетках, включая сигнальный путь Wnt и NF- κ B, имеет решающее значение для индуцированного TNF- α роста опухоли [41]. Кроме того, TNF- α обладает способностью вызывать повреждение ДНК за счет продукции активных форм кислорода [42]. Было показано, что TNF- α влияет на процессы подвижности и инвазии посредством индукции экспрессии MMP [43] и моделирования продукции различных ангиогенных факторов, таких как интерлейкин-8, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и основной фактор роста фибробластов [44].

В настоящее время активно обсуждается роль бактериального фактора как одного из основных в развитии как первичных опухолей полости рта, так и их рецидивов [11–13].

Цель исследования – оценить влияние пародонтопатогенных микроорганизмов на развитие плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и риск его рецидива.

Материалы и методы

Работа выполнена с 2018 по 2020 г. на базе отделения опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование были включены 150 пациентов. В основную группу вошли 100 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта T3 – T4. Эта группа была разделена на 2 равные подгруппы по 50 пациентов в каждой. В 1-ю подгруппу были включены пациенты с впервые установленным диагнозом (первичные), во 2-ю группу – пациенты с рецидивами, ранее прошедшие специализированное лечение (повторные). Под термином «повторные пациенты» понимаются пациенты с рецидивным процессом – повторным развитием опухоли через 12 мес после лечения и/или остаточной опухолью (продолженным ростом менее чем через 12 мес).

В контрольную группу вошли 50 пациентов без онкологической патологии полости рта (здоровые добровольцы).

Длительность наблюдения за больными обеих групп варьировала от 12 до 26 мес, медиана составила 17 мес.

В основной группе по результатам микробиологического исследования биоматериалов, взятых с поверхности опухоли и со здоровой слизистой оболочки, и определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам была назначена антибиотикопрофилактика.

В основную группу вошли 52 (52 %) мужчины и 48 (48 %) женщин. Возраст пациентов варьировал от 31 до 82 лет, средний возраст 56,5 года. Заболеваемость плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в незначительной степени зависела от пола (46,1 % мужчин, 45,8 % женщин) и была максимальной у пациентов 60–69 лет. Однако заболеваемость также была высокой у пациентов 50–59 лет (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту, абс. (%)

Table 1. Distribution of the patients of the study group per sex and age, abs. (%)

Возраст, лет Age, years	Мужчины Men	Женщины Women	Итого Total
30–39	3 (5,8)	1 (2,1)	4 (4,0)
40–49	7 (13,5)	6 (12,5)	13 (13,0)
50–59	13 (25,0)	10 (20,8)	23 (23,0)
60–69	24 (46,1)	22 (45,8)	46 (46,0)
70–79	5 (9,6)	6 (12,5)	11 (11,0)
≥80	0 (0)	3 (6,3)	3 (3,0)
<i>Итого</i> <i>Total</i>	<i>52 (52,0)</i>	<i>48 (48,0)</i>	<i>100 (100,0)</i>

В первую подгруппу (первичные) были включены пациенты с впервые установленным диагнозом рака слизистой оболочки полости рта T3 – T4. Примерно в одинаковом количестве случаев наблюдались опухоли T3 – 27 (54 %), T4 – 23 (46 %) (любая N). С одинаковой частотой встречалось поражение регионарного лимфоколлектора: N1 – 13 (26 %), N2 – 13 (26 %). Чаще всего выявлены опухоли без поражения регионарного лимфоколлектора – 14 (28 %) и 10 (20 %) соответственно. Примерно с одинаковой частотой встречались опухоли с распространением в регионарные лимфатические узлы в группах T3 и T4 (табл. 2).

В подгруппе первичных пациентов ($n = 50$) рак слизистой оболочки полости рта имел следующую локализацию: альвеолярный отросток нижней челюсти – у 13 больных (26 %), язык – у 13 (26 %), дно полости рта – у 11 (22 %), альвеолярный отросток верхней челюсти – у 8 (16 %), щека – у 2 (4 %), нижняя губа – у 2 (4 %), твердое небо – у 1 (2 %) (табл. 3).

Таблица 2. Распределение первичных пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса по классификации TNM, абс. (%)

Table 2. Distribution of the primary patients per tumor severity according to the TNM classification, abs. (%)

T	N0	N1	N2
T3	14 (51,9)	6 (22,2)	7 (25,9)
T4	10 (43,5)	7 (30,4)	6 (26,1)

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухолевого процесса, абс. (%)

Table 3. Distribution of the patient per tumor site, abs. (%)

Диагноз Diagnosis	Первичные пациенты Primary patients	Повторные пациенты Repeat patients
Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти Cancer of the mucosa of the lower alveolar ridge	13 (26,0)	23 (46,0)
Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти Cancer of the mucosa of the upper alveolar ridge	8 (16,0)	13 (26,0)
Рак слизистой оболочки дна полости рта Cancer of the mucosa of the oral floor	11 (22,0)	8 (16,0)
Рак слизистой оболочки щеки Cancer of the buccal mucosa	2 (4,0)	0
Рак языка Tongue cancer	13 (26,0)	5 (10,0)
Рак слизистой оболочки твердого неба Cancer of the mucosa of the palate	1 (2,0)	1 (2,0)
Рак слизистой оболочки нижней губы Cancer of the mucosa of the lower lip	2 (4,0)	0

Во второй подгруппе (повторные) опухоли категории T3 наблюдались чаще, чем T4 (72 и 28 %, $p < 0,001$). На долю T3N0M0 приходилось 58,3 % случаев, что статистически значимо больше, чем доля T3N1M0 и T3N2M0 (22,2 и 19,4 % соответственно, $p < 0,001$). Поражение регионарного лимфоколлектора: N1 – 12 случаев (23 %), N2 – 10 (20 %) (табл. 4).

В подгруппе повторных пациентов плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта имел следующую локализацию: альвеолярный отросток нижней

челюсти – у 23 (46 %), альвеолярный отросток верхней челюсти – у 13 (26 %), дно полости рта – у 8 (16 %), язык – у 5 (10 %) и твердое небо – у 1 (2 %) (см. табл. 3).

Таблица 4. Распределение пациентов с рецидивом или продолженным ростом в зависимости от распространенности опухолевого процесса по классификации TNM, абс. (%)

Table 2. Distribution of the patients patients with relapse or continued growth per tumor severity according to the TNM classification, abs. (%)

T	N0	N1	N2
T3	14 (51,9)	6 (22,2)	7 (25,9)
T4	10 (43,5)	7 (30,4)	6 (26,1)

Всем первичным больным ($n = 50$) без исключения на 1-м этапе была выполнена операция разного объема. В послеоперационном периоде все пациенты прошли дополнительное лечение: лучевую терапию – 28 (56 %), химиолучевую терапию – 22 (44 %). Целью адьювантной терапии была профилактика местных рецидивов и регионарного метастазирования. Лучевая терапия проводилась в стандартных очаговых дозах (разовая 2 Гр, суммарная 50–70 Гр на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования). В режиме химиолучевого лечения использовался цисплатин в дозе 100 мг/м² 1 раз в 21 день.

У повторных пациентов на дооперационном этапе по поводу рецидива или продолженного роста проведены: лучевая терапия – в 21 (42 %) случае, комплексное лечение – в 18 (36 %), химиолучевая терапия – в 2 (4 %). Хирургическое лечение в самостоятельном варианте было выполнено у 9 (18 %) пациентов (табл. 5). После операции все пациенты находились под динамическим наблюдением в поликлинике центра.

Таблица 5. Распределение повторных пациентов в зависимости от лечения, проведенного до операции

Table 5. Distribution of the repeat patients per treatment prior to surgery

Лечение Treatment	Число больных, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Хирургическое Surgical	9 (18,0)
Лучевое Radiation	21 (42,0)
Химиолучевое Chemoradiation	2 (4,0)
Комплексное Combination	18 (36,0)

Из инфекционных осложнений зарегистрирована пневмония у 2 (4 %) первичных и 3 (6 %) повторных пациентов.

При детальном анализе спектра неинфекционных осложнений оказалось, что несостоятельность швов в области послеоперационной раны статистически значимо чаще наблюдалась в группе повторных пациентов, чем в группе первичных – 5 (10 %) и 1 (2 %) соответственно ($p = 0,029$), что может быть связано с предшествующей лучевой или химиолучевой терапией. Примерно одинаково часто в обеих подгруппах встречались частичные или полные некрозы лоскутов – 2 (4 %) и 3 (6 %), свищи – 2 (4 %) и 2 (4 %) и послеоперационные кровотечения – 3 (6 %) и 1 (2 %) соответственно (табл. 6).

Таблица 6. Распределение пациентов основной группы по виду послеоперационных осложнений, абс. (%)

Table 6. Distribution of the study group patients per type of postoperative complications, abs. (%)

Осложнения Complications	Первичные пациенты Primary patients	Повторные пациенты Repeat patients
Инфекционные: пневмония Infectious: pneumonia	2 (4,0)	3 (6,0)
Не инфекционные: Non-infectious:		
несостоятельность швов в области послеоперационной раны suture dehiscence of the p/o wound	1 (2,0)	5 (10,0)
частичный или полный некроз лоскута partial or full flap necrosis	2 (4,0)	3 (6,0)
образование свища fistula formation	2 (4,0)	2 (4,0)
послеоперационное кровотечение postoperative bleeding	3 (6,0)	1 (2,0)

Таблица 7. Распределение пациентов контрольной группы по полу и возрасту, абс. (%)

Table 7. Distribution of the patients of the control group per sex and age, abs. (%)

Возраст, лет Age, years	Мужчины Men	Женщины Women	Итого Total
<30	5 (18,5)	4 (17,4)	9 (9,0)
30–39	5 (18,5)	4 (17,4)	9 (9,0)
40–49	5 (18,5)	4 (17,4)	9 (9,0)
50–59	10 (37,0)	10 (43,4)	20 (20,0)
60–69	2 (7,5)	1 (4,3)	3 (3,0)
Итого Total	27 (54,0)	23 (46,0)	50 (100,0)

В контрольной группе средний возраст пациентов составил 29,5 года (от 24 до 59 лет). В нее вошли 27 (54 %) мужчин и 23 (46 %) женщины. Большинство пациентов находились в возрастной группе 50–59 лет – 10 (37 %) мужчин и 10 (43,4 %) женщин (табл. 7).

У всех пациентов ($n = 150$) до начала хирургического лечения проводили забор биоматериала с поверхности опухоли и здоровой слизистой оболочки полости рта для микробиологического исследования. Таким образом, было изучено 250 биоматериалов, 200 образцов основной группы и 50 – контрольной. Биоматериал в основной группе получен с поверхности опухоли и здоровой слизистой оболочки, тогда как в контрольной группе – только со здоровой слизистой оболочки.

Забор биологических материалов осуществляли стерильными тампонами и доставляли в лабораторию в стерильных контейнерах с транспортной средой. Исследовали аэробные и анаэробные компоненты микробиоты. Для получения роста аэробных микроорганизмов использовали жидкие искусственные питательные среды, бульоны на основе сердечно-мозгового экстракта и плотные питательные среды (5 % кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среда Эндо и Сабуро). Для идентификации анаэробных микроорганизмов первичный посев биоматериала производили на агар Шедлера (с добавлением гемина, менадиона и 5 % дефибринированной крови крупного рогатого скота) и тиогликолевый бульон. Инкубацию осуществляли в строго анаэробных условиях с использованием газогенерирующих пакетов Gas Pak или системы Anaero Gen при температуре 37 °C в течение 48–72 ч. После получения роста колоний на агаре Шедлера штаммы повторно рассеивали на чашки с агаром Шедлера и чашки с 5 % кровяным агаром. Далее инкубировали в течение 24 ч: чашки с агаром Шедлера – в анаэробных условиях, с 5 % кровяным агаром – в аэробных. Рост колоний на 5 % кровяном агаре через 24 ч свидетельствовал об отсутствии исключительно анаэробной флоры в данном материале.

Для идентификации чистой культуры микроорганизмов применяли масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-TOF MicroflexLT. Идентификацию осуществляли в соответствии с инструкцией производителя. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с помощью микробиологических анализаторов MicroScan WalkAway 40/96 FPlus и Vitek-2.

Контрольные минимально ингибирующие концентрации антибиотиков оценивали согласно критериям EUCAST (табл. 8).

Результаты

Таким образом, в процессе исследования суммарно выделено 466 штаммов микроорганизмов во всех группах пациентов ($n = 150$), в том числе 116 – в группе

первичных пациентов, 187 – в группе повторных пациентов, 163 – в контрольной группе (табл. 9).

Таблица 8. Минимально ингибирующие концентрации антибиотиков по EUCAST (Version 8.1, valid from 2018-05-15. Gram-negative anaerobes), мкг/мл

Table 8. Minimally inhibiting antibiotic concentrations per EUCAST (Version 8.1, valid from 2018-05-15. Gram-negative anaerobes), µg/ml

Препарат Drug	S	R
Бензилпенициллин Benzylpenicillin	≤0,25	>0,5
Амоксициллин/клавуланат Amoxicillin/clavulanate	≤4	>8
Имипенем Imipenem	≤2	>8
Метронидазол Metronidazole	≤4	>4

Количество анаэробных бактерий у первичных и повторных больных раком слизистой оболочки полости рта составляет 66 (56,9 %) и 104 (55,6 %) соответственно (табл. 9), что сопоставимо с количеством аэробных бактерий и грибов – 44 (43,1 %) и 70 (44,4 %) соответственно ($p \leq 0,05$). Количество анаэробных бактерий в контрольной группе было статистически значимо меньше – 54 (33,1 %), чем аэробных бактерий и грибов – 109 (66,9 %) ($p \leq 0,01$).

У 100 % пациентов микробиота была представлена ассоциацией анаэробных и аэробных бактерий и грибов. В исследование включены микроорганизмы, выделенные с поверхности опухоли, количество которых составляло от 10^6 до 10^7 КОЕ/мл (это «критический» уровень – порог чувствительности организма к различным возбудителям), а в контрольной группе не превышало 10^4 КОЕ/мл.

Среди анаэробных бактерий у первичных больных раком слизистой оболочки полости рта лидирующую позицию занимали *Prevotella* spp. – 35 (53 %), *Veillonella* spp. –

Таблица 9. Частота выявления микроорганизмов, абс. (%)

Table 9. Frequency of microorganism detection, abs. (%)

Микроорганизм Microorganism	Первичные пациенты* Primary patients*	Повторные пациенты** Repeat patients**	Контрольная группа*** Control group***
Анаэробы, Anaerobes, в том числе: including:	66 (100,0)	104 (100,0)	54 (100,0)
<i>Fusobacterium</i> spp.	4 (6,0)	27 (26,0)	0 (0)
<i>Porphyromonas</i> spp.	1 (1,5)	3 (2,9)	0 (0)
<i>Prevotella</i> spp.	35 (53,0)	26 (25)	2 (3,7)
<i>Gemella</i> spp.	6 (9,1)	8 (7,7)	2 (3,7)
<i>Actinomyces</i> spp.	3 (4,6)	4 (3,8)	2 (3,7)
<i>Veillonella</i> spp.	10 (15,2)	24 (23,1)	34 (63,0)
<i>Granulicatella</i> v.	1 (1,5)	7 (6,7)	2 (3,7)
Другие Other	6 (9,1)	5 (4,8)	12 (22,2)
Аэробы, Aerobes, в том числе: including:	44 (100,0)	70 (100,0)	108 (100,0)
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (4,6)	1 (1,4)	0 (0)
<i>Haemophilus</i> spp.	3 (6,8)	6 (8,6)	8 (7,4)
<i>Streptococcus</i> spp.	21 (47,7)	43 (61,4)	54 (50,0)
<i>Staphylococcus</i> spp.	6 (13,6)	8 (11,4)	8 (7,4)
<i>Klebsiella</i> spp.	1 (2,3)	2 (2,9)	0 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (6,8)	3 (4,3)	0 (0)
<i>Neisseria</i> spp.	3 (6,8)	4 (5,7)	36 (33,3)
Другие Other	5 (11,4)	3 (4,3)	2 (1,9)
<i>Candida</i> spp.	6 (100,0)	13 (100,0)	1 (100,0)

*Микроорганизмы выделены с поверхности опухоли ($n = 116$). **Микроорганизмы выделены с поверхности опухоли ($n = 187$).

***Микроорганизмы выделены со здоровой слизистой оболочки полости рта ($n = 163$).

*Microorganisms isolated from the tumor surface ($n = 116$). **Microorganisms isolated from the tumor surface ($n = 187$). ***Microorganism isolated from healthy oral mucosa ($n = 163$).

10 (15,2 %), *Gemella* spp. — 6 (9,1 %) и *Fusobacterium* spp. — 4 (6 %). Количество выделенных штаммов *Prevotella* spp. (53 %) было статистически значимо больше, чем количество штаммов *Veillonella* spp., *Gemella* spp., *Fusobacterium* spp. ($p < 0,01$), а также *Granulicatella* spp., *Actinomyces* spp., *Porphyromonas* spp. и др. (1,5–4,6 % случаев) ($p < 0,01$).

Среди аэробных бактерий *Streptococcus* spp. выделен статистически значимо чаще (21 (47,7 %) штамм), чем другие грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы ($p < 0,001$).

Другие аэробные микроорганизмы встречались статистически значимо реже, в незначительных количествах: *Staphylococcus* spp. — 6 (13,6 %) штаммов, *Haemophilus* spp. — 3 (6,8 %), *Neisseria* — 3 (6,8 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 3 (6,8 %), *Klebsiella* spp. — 1 (2,3 %), *Enterobacter* spp. — 2 (4,6 %).

Грибковые патогены *Candida* spp. были выделены в микробных ассоциациях в 5,2 % случаев (6 штаммов), что также статистически значимо реже, чем анаэробные бактерии и *Streptococcus* spp. ($p < 0,05$).

В группе повторных пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта среди анаэробных бактерий лидирующую позицию занимали следующие микроорганизмы: *Fusobacterium* spp. — 27 (26 %), *Prevotella* spp. — 26 (25 %), *Veillonella* spp. — 24 (23,1 %) и *Gemella* spp. — 8 (7,7 %). Количество выделенных штаммов *Fusobacterium* spp. (26 %), *Prevotella* spp. (25 %), *Veillonella* spp. (23,1 %) было статистически значимо больше, чем количество штаммов *Granulicatella* spp., *Actinomyces* spp., *Porphyromonas* spp. и др. (2,9–7,7 % случаев) ($p < 0,01$).

Среди аэробных бактерий *Streptococcus* spp. выделен статистически значимо чаще (43 (61,4 %) штамма), чем другие грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы ($p < 0,01$).

Рост прочих аэробных микроорганизмов зарегистрирован статистически значимо реже: *Staphylococcus* spp. — 8 (11,4 %) штаммов, *Haemophilus* spp. — 6 (8,6 %), *Neisseria* spp. — 4 (5,7 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 3 (4,3 %), *Klebsiella* spp. — 2 (2,9 %), *Enterobacter* spp. — 1 (1,4 %).

Грибковые патогены *Candida* spp. в микробных ассоциациях были выделены в 13 (7 %) случаях — статистически значимо реже, чем анаэробные бактерии и *Streptococcus* spp.

У лиц контрольной группы абсолютным лидером была *Veillonella* spp. — 34 (63,0 %) ($p < 0,01$). *Prevotella* spp. представлена всего в 2 (3,7 %) образцах биологических материалов. *Fusobacterium* spp. же не обнаружена вовсе.

Среди аэробов и грибов в контрольной группе чаще встречались *Staphylococcus* spp. — 54 (50 %) и *Neisseria* spp. — 36 (33,3 %) ($p < 0,01$), чем другие аэробы, такие как *Haemophilus* spp. — 8 (7,4 %), *Staphylococcus* spp. — 8 (7,4 %), *Escherichia* spp. — 2 (1,8 %). Выделен 1 (0,9 %) штамм *Candida* spp.

При сравнительном анализе частоты выделения микроорганизмов из биоматериалов (табл. 10) установлено, что рост *Prevotella* spp. регистрировали чаще при посеве образцов, полученных от первичных больных, чем при посеве образцов, полученных от пациентов контрольной группы и повторных пациентов (53 % против 2,5 и 3,7 % соответственно, $p \leq 0,01$). Частота выявления *Veillonella* spp. статистически значимо различалась: у первичных и повторных пациентов — 15,2 и 23,1 % соответственно, в контрольной группе — 63 % ($p < 0,001$). Статистически значимых различий частоты обнаружения *Gemella* spp. в основной и контрольной группах не выявлено ($p > 0,05$). *Fusobacterium* spp. выделены чаще в группе повторных пациентов, чем в группе первичных пациентов и контрольной группе (26 % против 6 и 0 % соответственно, $p \leq 0,001$). Из аэробов чаще всего были выделены *Streptococcus* spp. (47,1 % в группе первичных пациентов, 61,4 % в группе повторных пациентов, 50 % в контрольной группе) ($p > 0,05$).

В совокупности в группе первичных пациентов выявлено 66 анаэробов, а в повторной — 104, аэробов — соответственно 44 и 70. *Veillonella* spp. у повторных пациентов встречалась почти в 2 раза чаще, чем у первичных, а *Fusobacterium* spp. — почти в 7 раз, что свидетельствует о развитии дисбактериоза и превышении порога чувствительности организма к возбудителю, а также к продуцируемым им токсинам.

Анализ состава выделенных с поверхности опухолевого процесса микроорганизмов с учетом их локализации позволил выявить следующие тенденции (табл. 11).

Fusobacterium spp. ($n = 4$) в группе первичных пациентов достоверно обнаружены только у больных раком слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (3 (75 %)) и слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти (1 (25 %)) ($p < 0,01$). В группе повторных пациентов эти микроорганизмы ($n = 27$) чаще встречались в области слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (9 (33,3 %)), чем на слизистой оболочке дна полости рта и щеки (по 3 (11,1 %)) и в области твердого неба (1 (3 %)) ($p = 0,003$).

Prevotella spp. наиболее часто выделяли в группе первичных пациентов при локализации опухоли на слизистой оболочке альвеолярного отростка нижней челюсти (37,1 %) и значительно реже — на слизистой оболочке твердого неба (3 %) ($p < 0,001$). В группе повторных пациентов рост *Prevotella* spp. статистически значимо чаще регистрировали при посеве биоматериала из области дна полости рта, чем при посеве биоматериала из области твердого неба (30,7 % против 7,7 % соответственно, $p < 0,001$).

Veillonella spp. ($n = 10$) в группе первичных пациентов чаще выделяли с поверхности злокачественных новообразований слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (4 (40 %)), реже — с поверхности карциномы языка (1 (10 %)) ($p < 0,001$). В группе

повторных больных *Veillonella* spp. ($n = 10$) чаще высеивалась с поверхности злокачественных новообразований языка (10 (41,7 %)), реже – с поверхности слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (1 (4,1 %)) ($p < 0,001$).

В группе первичных больных рост *Gemella* spp. чаще всего наблюдался в области альвеолярного отростка нижней челюсти и языка, но не в области дна полости рта и твердого неба (2 (33 %) против 1 (17 %) случая соответственно, $p < 0,05$), а в группе повторных больных

чаще всего рост *Gemella* spp. был зарегистрирован в биоматериале с поверхности опухоли альвеолярного отростка нижней челюсти (37,5 %).

В группе первичных больных *Streptococcus* spp. ($n = 21$) значимо чаще выделяли с поверхности опухолей слизистой оболочки альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей (14,3 и 19,0 % соответственно), дна полости рта (24 %), щеки (14,3 %) и языка (24 %) ($p > 0,05$), значительно реже – с поверхности опухолей нижней губы (1 (4,4 %)) ($p < 0,01$). В группе повторных

Таблица 10. Сравнение частоты выделения основных микроорганизмов, абс. (%)

Table 10. Comparison of frequency of isolation of the main microorganisms, abs. (%)

Микроорганизм Microorganism	Первичные пациенты Primary patients	Повторные пациенты Repeat patients	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
Анаэробы: Anaerobes:				
<i>Prevotella</i> spp.	35 (53,0)	26 (25,0)	2 (3,7)	$\leq 0,01$
<i>Veillonella</i> spp.	10 (15,2)	24 (23,1)	34 (63,0)	$< 0,001$
<i>Gemella</i> spp.	6 (9,1)	8 (7,7)	2 (3,7)	$> 0,05$
<i>Fusobacterium</i> spp.	4 (6,0)	27 (26,0)	0	$\leq 0,001$
Аэробы: Aerobes:				
<i>Streptococcus</i> spp.	21 (47,7)	43 (61,4)	54 (50,0)	$> 0,05$

Таблица 11. Частота выявления возбудителей в зависимости от локализации опухолевого процесса

Table 11. Frequency of detection of microorganisms depending on tumor localization

Локализация Localization	Анаэробы Anaerobes								Аэробы Aerobes	
	<i>Fusobacterium</i> spp.		<i>Prevotella</i> spp.		<i>Veillonella</i> spp.		<i>Gemella</i> spp.		<i>Streptococcus</i> spp.	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Альвеолярный отросток нижней челюсти Lower alveolar ridge	3 (75,0)	9 (33,3)	13 (37,1)	5 (19,3)	4 (40,0)	1 (4,1)	2 (33,0)	3 (37,5)	4 (19,0)	10 (23,3)
Альвеолярный отросток верхней челюсти Upper alveolar ridge	1 (25,0)	5 (18,5)	9 (25,7)	5 (19,3)	2 (20,0)	2 (8,3)	–	2 (25,0)	3 (14,3)	6 (14,0)
Дно полости рта Oral floor	–	3 (11,1)	–	8 (30,7)	3 (30,0)	4 (16,6)	1 (17,0)	–	5 (24,0)	12 (28,0)
Щека Cheek	–	3 (11,1)	5 (14,2)	–	–	–	–	–	3 (14,3)	–
Язык Tongue	–	6 (22,2)	7 (20,0)	6 (23,0)	1 (10,0)	10 (41,7)	2 (33,0)	2 (25,0)	5 (24,0)	13 (30,0)
Твердое небо Palate	–	1 (3,8)	1 (3,0)	2 (7,7)	–	7 (29,3)	1 (17,0)	1 (12,5)	–	2 (4,7)
Нижняя губа Lower lip	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (4,4)	–
Всего Total	4 (100,0)	27 (100,0)	35 (100,0)	26 (100,0)	10 (100,0)	24 (100,0)	6 (100,0)	8 (100,0)	21 (100,0)	43 (100,0)

Примечание. 1 – первичные пациенты; 2 – повторные пациенты.

Note. 1 – primary patients; 2 – repeat patients.

больных *Streptococcus* spp. ($n = 43$) статистически значимо чаще высевался в биоматериалах опухолей области языка и дна полости рта (28 и 30 % соответственно), реже в биоматериалах опухолей области твердого неба (2 (4,7 %)) ($p < 0,01$).

Таким образом, чаще всего основные анаэробы (*Prevotella* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp.) у первичных пациентов выделены с поверхности опухолей слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей, а в группе повторных пациентов – с поверхности опухолей слизистой оболочки дна полости рта и языка.

Анализируя отдаленные результаты в подгруппе первичных пациентов, мы установили следующие тенденции. Из 4 пациентов, у которых выделены *Fusobacterium* spp. в 2 (50 %) случаях развился рецидив основного заболевания, также зарегистрирован 1 (25 %) случай отдаленного метастазирования в кости. Из пациентов, в биоматериале которых выделена *Prevotella* spp. ($n = 35$), у 16 (45,7 %) выявлен рецидив опухолевого процесса. Из 10 пациентов с *Veillonella* spp. рецидив развился у 2 (20 %). Из 8 пациентов с *Gemella* spp. рецидив отмечен только у 1 (12,5 %). Среди аэробов чаще всего выделены *Streptococcus* spp.; у пациентов с этим микроорганизмом рецидивы развивались в 28,5 % случаев, а отдаленные метастазы – в 4,7 % (табл. 12).

В группе повторных пациентов при анализе отдаленных результатов установлены следующие тенденции. Из 27 пациентов, у которых были выделены *Fusobacterium* spp., рецидив развился у 17 (63 %). *Prevotella* spp. выделены у 26 пациентов; местный рецидив опухолевого процесса развился у них в 11 (42,3 %) случаях. Из пациентов с *Veillonella* spp. ($n = 24$) рецидив развился у 8 (33,3 %). У пациентов с *Gemella* spp. ($n = 6$) локальный рецидив отмечен также в 1 (16,6 %) случае. Из аэробов чаще всего был зарегистрирован рост *Streptococcus* spp., рецидивы развились у 9 (21 %) пациентов (табл. 13).

Обсуждение

Можно предположить, что выделение *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Gemella* spp. с поверхности опухоли альвеолярных отростков нижней и верхней челюстей, дна полости рта и языка и превышение порога чувствительности 10^6 – 10^7 КОЕ/мл является неблагоприятным прогностическим фактором развития злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и их рецидивирования. Необходимо подчеркнуть, что в норме пародонтопатогены встречаются на здоровой слизистой оболочке полости рта в незначительном количестве и не входят в состав «здорового» микробиома.

Однако данный вопрос нуждается в проведении дальнейших исследований на больших выборках пациентов с глубоким анализом полученных результатов для определения связи между микробиомом, иммунной

Таблица 12. Отдаленные результаты лечения первичных больных (за 2018–2020 гг.) в зависимости от вида выявленных микроорганизмов
Table 12. Long-term treatment results for primary patients (in 2018–2020) depending on the type of detected microorganism

Микроорганизм Microorganism	Местный рецидив, n (%) Local recur-rence, n (%)	Отдаленные метастазы, n (%) Distant metastases, n (%)
Анаэробы: Anaerobes:		
<i>Prevotella</i> spp. ($n = 35$)	16 (45,7)	–
<i>Veillonella</i> spp. ($n = 10$)	2 (20,0)	–
<i>Fusobacterium</i> spp. ($n = 4$)	2 (50,0)	1 (25,0)
<i>Gemella</i> spp. ($n = 8$)	1 (12,5)	–
Аэробы: Aerobes:		
<i>Streptococcus</i> spp. ($n = 21$)	6 (28,5)	1 (4,7)

Таблица 13. Отдаленные результаты лечения за период наблюдения (2018–2020 гг.) в зависимости от вида микроорганизмов в группе повторных больных ($n = 50$)
Table 13. Long-term treatment results for repeat patients (in 2018–2020) depending on the type of detected microorganism

Микроорганизм Microorganism	Местный рецидив, n (%) Local recur-rence, n (%)	Отдаленные метастазы, n (%) Distant metastases, n (%)
Анаэробы: Anaerobes:		
<i>Prevotella</i> spp. ($n = 26$)	11 (42,3)	–
<i>Veillonella</i> spp. ($n = 24$)	8 (33,3)	–
<i>Fusobacterium</i> spp. ($n = 27$)	17 (63,0)	–
<i>Gemella</i> spp. ($n = 6$)	1 (16,6)	–
Аэробы: Aerobes:		
<i>Streptococcus</i> spp. ($n = 43$)	9 (21,0)	–

системой человека и канцерогенезом. В настоящее время в научном сообществе нет единого мнения о взаимосвязи микробиоты с развитием плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и его рецидивов, однако накоплено достаточно доказательств того, что хронические инфекционные заболевания связаны с изменениями в сложных микробных сообществах, а не с одним конкретным патогеном, что делает данное направление перспективным и актуальным.

Заключение

Анализ полученных нами данных показал, что присутствие пародонтопатогенов (*Prevotella* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp. и *Streptococcus* spp.) на поверхности опухоли может быть предиктором возникновения злокачественной опухоли или рецидива после проведенного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. С. 460–480. [Paches A.I. Tumors of the head and neck. Moscow, 2000. Pp. 460–480. (In Russ.)].
2. Кропотов М.А., Матякин Е.Г., Желтова А.В., Дмитриева Н.В. Гнойные осложнения при хирургическом лечении больных раком полости рта и их профилактика. Антибиотики и химиотерапия 1999;(5):29–32. [Kropotov M.A., Matyakin E.G., Zheltova A.V., Dmitrieva N.V. Purulent complications in surgical treatment of patients with stomial cancer and their prevention. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 1999;(5):29–32. (In Russ.)].
3. Онкологические заболевания головы и шеи. Книга 3. Учебное пособие. Под ред. А.И. Новикова, Ж. Массарда. Омск, 2008. 147 с. [Oncological diseases of the head and neck. Book 3. Textbook. Ed. by A.I. Novikov, J. Massard. Omsk, 2008. 147 p. (In Russ.)].
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. 226 с. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.)].
5. Nieminen M.T., Listyarifah D., Hagström J. et al. Treponema denticola chymotrypsin like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. Br J Cancer 2018;118(3):428–34. DOI: 10.1038/bjc.2017.409.
6. Матякин Е.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.В. Хирургическая реабилитация больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта. Инфекции в хирургии 2013;11(4):40–3. [Matyakin E.G., Ivanov V.M., Ivanova O.V., Sheikin M.V. Surgical rehabilitation of the patients with locally distributed cancer of oral cavity. Infektsii v khirurgii = Infections in surgery 2013;11(4):40–3. (In Russ.)].
7. Park S.Y., Kim M.S., Eom J.S. et al. Risk factors and etiology of surgical site infection after radical neck dissection in patients with head and neck cancer. Korean J Intern Med 2016;31(1):162–9. DOI: 10.3904/kjim.2016.31.1.162.
8. Hirakawa H., Hasegawa Y., Hanai N. et al. Surgical site infection in clean-contaminated head and neck cancer surgery: risk factors and prognosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(3):1115–23. DOI: 10.1007/s00405-012-2128-y.
9. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С. и др. Нозокомальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. Сибирский онкологический журнал 2017;16(1):91–7. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S. et al. Nosocomial infections in cancer patients: problem of gram-negative bacterial resistance. Sibirsky onkologicheskyy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;16(1):91–7. (In Russ.)].
10. Brook I., Hirokawa R. Microbiology of wound infection after head and neck cancer surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989;98(5 Pt 1):323–5. DOI: 10.1177/000348948909800501.
11. Karpiński T.M. Role of oral microbiota in cancer development. Microorganisms 2019;7(1):20. DOI: 10.3390/microorganisms7010020.
12. Hirakawa H., Hasegawa Y., Hanai N. et al. Surgical site infection in clean-contaminated head and neck cancer surgery: risk factors and prognosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(3):1115–23. DOI: 10.1007/s00405-012-2128-y.
13. Belusic-Gobica M., Cara M., Juretica M. et al. Risk factors for wound infection after oral cancer surgery. Oral Oncol 2007;43(1):77–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.01.006.
14. Human Oral Microbiome Database. Available at: <http://www.homd.org/index.php>.
15. Gao S., Li S., Ma Z. et al. Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. Infect Agents Cancer 2016;11:3.
16. Mendoza M.C., Er E.E., Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. Trends Biochem Sci 2011;36(6):320–8. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.03.006.
17. Yang S.H., Sharrocks A.D., Whitmarsh A.J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. Gene 2013;513(1):1–13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033.
18. Михальченко Д.В., Жидовинов А.В. Ретроспективный анализ статистических данных заболеваемости злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой локализации. Современные проблемы науки и образования 2016;(6)151. [Mikhailchenko D.V., Zhidovinov A.V. Retrospective analysis of statistical data of malignant tumors of maxillofacial localization. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 2016;(6)151. (In Russ.)].
19. Fitzpatrick S.G., Katz J. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. J Dent 2010;38(2):83–95. DOI: 10.1016/j.jdent.2009.10.007.
20. Meyer M.S., Joshipura K., Giovannucci E., Michaud D.S. A review of the relationship between toothloss, periodontal disease, and cancer. Cancer Causes Control 2008;19(9):895–907. DOI: 10.1007/s10552-008-9163-4.
21. Nagy K.N., Sonkodi I., Szöke I. et al. The microflora associated with human oral carcinomas. Oral Oncol 1998;34(4):304–8.
22. Mager D., Haffajee A., Devlin P. et al. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: A descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. J Transl Med 2005;3:27. DOI: 10.1186/1479-5876-3-27.
23. Sasaki M., Yamaura C., Ohara-Nemoto Y. et al. Streptococcus anginosus infection in oral cancer and its infection route. Oral Dis 2005;11(3):151–6. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01051.x.
24. Shiga K., Tateda M., Saijo S. et al. Presence of Streptococcus infection in extra-oral head and neck squamous cell carcinoma and its implication in carcinogenesis. Oncol Rep 2001;8(2):245–8.
25. Narikiyo M., Tanabe C., Yamada Y. et al. Frequent and preferential infection of Treponema denticola, Streptococcus mitis, and Streptococcus anginosus in esophageal cancers. Cancer Sci 2004;95(7):569–74. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02488.x.
26. Sakamoto H., Naito H., Ohta Y. et al. Isolation of bacteria from cervical lymph nodes in patients with oral cancer. Arch Oral Biol 1999;44(10):789–93. DOI: 10.1016/s0003-9969(99)00079-5.
27. Zhang Y., Wang X., Li H. et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health. Biomed Pharmacother 2018;99:883–93. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.
28. Szkaradkiewicz A.K., Karpiński T.M. Microbiology of chronic periodontitis. J Biol Earth Sci 2013;3:M14–20.
29. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. Cell 2010;141(1):52–67. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.015.
30. Mao S., Park Y., Hasegawa Y. et al. Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by Porphyromonas gingivalis. Cell Microbiol 2007;9(8):1997–2007. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.00931.x.
31. Yilmaz O., Jungas T., Verbeke P., Ojcius D.M. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway contributes to survival of primary epithelial cells infected with the periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis. Infect Immun 2004;72(7):3743–51. DOI: 10.1128/iai.72.7.3743-3751.2004.
32. Yao L., Jermanus C., Barbetta B. et al. Porphyromonas gingivalis infection sequesters pro-apoptotic Bad through Akt in primary gingival epithelial cells. Mol Oral Microbiol 2010;25:89–101. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2010.00569.x.

33. Moffatt C.E., Lamont R.J. Porphyromonas gingivalis induction of microRNA-203 expression controls suppressor of cytokine signaling 3 in gingival epithelial cells. *Infect Immun* 2011;79(7):2632–7. DOI: 10.1128/IAI.00082-11.
34. Uitto V.J., Baillie D., Wu Q. et al. Fusobacterium nucleatum increases collagenase 3 production and migration of epithelial cells. *Infect Immun* 2005;73(2):1171–9. DOI: 10.1128/IAI.73.2.1171-1179.200.
35. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013;14(2):195–206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
36. Baqui A., Meiller T.F., Chon J.J. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor amplification of interleukin-1b and tumor necrosis factor alpha production in THP-1 human monocytic cells stimulated with lipopolysaccharide of oral microorganisms. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:341–7.
37. Fischman S., Revach B., Bulvik R. et al. Periodontal pathogens Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget* 2015;6(26):22613–23. DOI: 10.18632/oncotarget.4209.
38. Wu Y., Wu J., Chen T. et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis in mice via a Toll-like receptor 4/p21-activated kinase 1 cascade. *Dig Dis Sci* 2018;63(5):1210–8. DOI: 10.1007/s10620-018-4999-2.
39. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214(2):149–60. DOI: 10.1002/path.2287.
40. Szlosarek P., Charles K.A., Balkwill F.R. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42:745–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.012.
41. Rivas M.A., Carnevale R.P., Proietti C.J. et al. TNF alpha acting on TNFR1 promotes breast cancer growth via p42/P44 MAPK, JNK, Akt and NF-kappa B-dependent pathways. *Exp Cell Res* 2008;314(3):509–629. DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.10.005.
42. Yan B., Wang H., Rabbani Z.N. et al. Tumor necrosis factor-alpha is a potent endogenous mutagen that promotes cellular transformation. *Cancer Res* 2006;66(24):11565–70. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2540.
43. Leber T.M., Balkwill F.R. Regulation of monocyte MMP-9 production by TNF-alpha and a tumour-derived soluble factor (MMPSF). *Br J Cancer* 1998;78(6):724–32. DOI: 10.1038/bjc.1998.568.
44. Yoshida S., Ono M., Shono T. et al. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol* 1997;17(7):4015–23. DOI: 10.1128/mcb.17.7.4015.

Вклад авторов

А.Э. Казимов: сбор данных, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 А.М. Мудунов: руководство исследовательской группой, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
 З.В. Григорьевская: анализ полученных данных, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
 И.А. Задеренко: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
 С.Б. Алиева: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
 Н.С. Багирова: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
 И.Н. Петухова: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
 И.В. Терешченко: анализ полученных данных, проведение диагностических исследований;
 М.Б. Пак: написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.E. Kazimov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.M. Mudunov: leadership of the research team, reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
 Z.V. Grigorievskaya: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
 I.A. Zaderenko: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
 S.B. Alieva: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
 N.S. Bagirova: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
 I.N. Petukhova: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
 I.V. Tereshchenko: analysis of the obtained data, conducting magnetic resonance imaging;
 M.B. Pak: article writing, reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article.

ORCID авторов

А.Э. Казимов / A.E. Kazimov: <https://orcid.org/0000-0002-7117-9453>
 А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
 З.В. Григорьевская / Z.V. Grigorievskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>
 И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
 С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
 Н.С. Багирова / N.S. Bagirova: <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>
 И.Н. Петухова / I.N. Petukhova: <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>
 И.В. Терешченко / I.V. Tereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-5052-7391>
 М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

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: 22.10.2020. **Принята к публикации:** 12.12.2020.

Article submitted: 22.10.2020. **Accepted for publication:** 12.12.2020.

Эффективность современных методов лечения местно-распространенного рака кожи наружного уха: обзор литературы

А.М. Мудунов^{1,2}, Е.Г. Хазарова¹, Ю.В. Алымов²

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

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

Контакты: Екатерина Георгиевна Хазарова khazarova93@list.ru

Рак кожи наружного уха отличается крайне агрессивным течением с распространением на околоушную слюнную железу, костные структуры латерального отдела основания черепа, мозговые оболочки и мозговую ткань. В то же время злокачественные новообразования наружного уха являются чрезвычайно редкой патологией, составляя 0,2 % всех злокачественных опухолей головы и шеи, чем объясняется очень малое количество научных исследований в указанном направлении. На сегодняшний день не существует единогласного мнения об оптимальной тактике лечения пациентов с местно-распространенным раком кожи наружного уха. Хирургические подходы к определению объема блоковой резекции височной кости сильно разнятся. Кроме того, спорным считается вопрос о целесообразности оперативного лечения в целом в случае распространенного опухолевого процесса. В настоящей статье проанализированы данные научных публикаций, посвященных лечению пациентов с место-распространенным раком кожи наружного уха.

Ключевые слова: рак кожи наружного уха, опухоли височной кости, тактика лечения

Для цитирования: Мудунов А.М., Хазарова Е.Г., Алымов Ю.В. Эффективность современных методов лечения местно-распространенного рака кожи наружного уха: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):86–90.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-86-90



Efficiency of modern treatment methods for locally advanced cancer of the external ear: review

A.M. Mudunov^{1,2}, E.G. Khazarova¹, Yu.V. Alymov²

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

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

Skin cancer of external ear is a very aggressive type of cancer with spread to the parotid gland, bone structures of the lateral skull base, meninges and brain tissue. At the same time, malignant tumors of the external ear are very rare disease, accounting for 0.2 % of all malignant head and neck tumors. This fact explains the small amount of investigation in this scientific field. Now, does not exist unanimous opinion about the treatment tactics for patient with locally advanced ear cancer. Surgical tactics for volumes of block resections of the temporal bone are different. Controversial issues relate to the appropriateness of surgical treatment in general in the case of advanced tumor process. In this article we performed publication analysis devoted to selection of optimal treatment tactics for patient with locally advanced ear cancer.

Key words: external ear skin cancer, tumors of the temporal bone, treatment tactics

For citation: Mudunov A.M., Khazarova E.G., Alymov Yu.V. Efficiency of modern treatment methods for locally advanced cancer of the external ear: review. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):86–90. (In Russ.).

Введение

Злокачественные опухоли наружного уха являются крайне редкой патологией, составляя 0,2 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. В США ежегодно регистрируется около 300 случаев рака, локализованного в структурах уха [1, 2], в России — до 200

случаев [3]. По официальным статистическим данным, в России заболеваемость злокачественными новообразованиями среднего уха, полости носа и придаточных пазух в 2018 г. составила 0,67 случая на 100 тыс. жителей [4], однако эти данные не отражают реальную картину заболеваемости раком кожи наружного уха, если

принять во внимание тот факт, что злокачественные опухоли, первично локализованные в структурах среднего уха, в клинической практике наблюдаются крайне редко. Так, согласно статистике, на долю этой патологии приходится 0,06 % всех случаев онкологических заболеваний [5]. Первичное поражение среднего уха составляет до 5 % от общего числа злокачественных опухолей уха [5, 6]. Чаще всего в среднем ухе диагностируют вторичные опухолевые процессы, распространяющиеся из наружного слухового прохода. Таким образом, в России актуальна проблема расчета заболеваемости раком кожи наружного уха (С44.2).

По морфологической структуре злокачественные опухоли наружного уха многообразны. Преобладают плоскоклеточный и базальноклеточный виды рака (61 %), реже встречается железистый рак (38 %), крайне редко — меланома и саркомы (1 %) [7]. Базальноклеточный и плоскоклеточный виды рака ушной раковины наблюдаются примерно с одинаковой частотой [8], но в наружном слуховом проходе базальноклеточный рак выявляют в 2–3 раза реже, чем плоскоклеточный [7]. Злокачественные новообразования наружного уха отличаются агрессивным течением, распространяются на структуры среднего уха, сосцевидный отросток, околоушную слюнную железу, височно-нижнечелюстной сустав, кости черепа, мозговые оболочки и мозговую ткань. Большинство пациентов поступают в стационар с опухолевым процессом III–IV стадии (III — в 31,1 % случаев, IV — в 42,2 %) [1]. К моменту морфологической верификации диагноза более чем у 60 % пациентов опухоль выходит за пределы уха, в таких случаях радикальное лечение весьма проблематично. Безрецидивная выживаемость при распространенности T3 и T4 составляет 50 и 38 % соответственно [4].

Основные варианты хирургических вмешательств

В настоящее время по поводу местно-распространенного рака кожи наружного уха проводят латеральную, субтотальную и тотальную резекцию пирамиды височной кости.

При опухолях, поражающих хрящевой и костный отделы наружного слухового прохода и не распространяющихся на структуры среднего уха или ячейки сосцевидного отростка, выполняют латеральную резекцию пирамиды височной кости. Классическая методика предполагает удаление наружного слухового прохода на всем протяжении вместе с барабанной перепонкой, молоточком и наковальней; при этом наковальне-стременной сустав разъединяется. Таким образом, нижней границей латеральной резекции служит подвисочная ямка, верхней — эпитимпанум и скуловой отросток, передней — капсула височно-нижнечелюстного сустава, медиальной — структуры среднего уха. Операция сопровождается выделением лицевого нерва

от шилососцевидного отверстия, субтотальной резекцией околоушной слюнной железы. Ряд хирургов считает целесообразным выполнение паротидэктомии [9–11]. Некоторые авторы предлагают проводить модифицированную латеральную резекцию [12] в случае незначительного опухолевого распространения на воздухоносные ячейки сосцевидного отростка и структуры барабанной полости, операцию дополняют частичной мастоидэктомией, резекцией вовлеченных анатомических образований.

Субтотальная резекция пирамиды височной кости применяется преимущественно при распространенности T3–T4 по классификации Питтсбургского университета (University of Pittsburgh, Пенсильвания, США) [13]. Нижней границей субтотальной резекции служит луковица внутренней яремной вены, верхней — твердая мозговая оболочка средней черепной ямки, передней — внутренняя сонная артерия, задней — сигмовидный синус и твердая мозговая оболочка задней черепной ямки, медиальной — верхушка пирамиды височной кости.

Тотальная резекция — наиболее агрессивный вариант вмешательства, при котором осуществляют полное удаление височной кости с обязательным включением в блок верхушки пирамиды, часто без сохранения внутренней сонной артерии. Впервые операцию в таком объеме выполнил M.D. Graham в 1984 г. [14].

Современные подходы к выбору тактики лечения

Сегодня у большинства хирургов не вызывает сомнений целесообразность комбинированного способа лечения (операции с последующей лучевой терапией) пациентов с местно-распространенным раком кожи наружного уха. Однако подходы к определению оптимального объема блоковой резекции височной кости сильно разнятся.

Спорным считается вопрос о целесообразности оперативного лечения в случае запущенного опухолевого процесса с поражением структур внутреннего уха, твердой мозговой оболочки, интракавернозной части внутренней сонной артерии, яремного отверстия.

E. Zanoletti и соавт. в своем исследовании 2015 г. выявили улучшение выживаемости пациентов с распространенными рецидивными злокачественными опухолями в случае нехирургического лечения (паллиативной химиотерапии) по сравнению с пациентами, которым выполнялась только операция (медиана общей выживаемости составила 16 и 6 мес соответственно, но различия не достигли уровня статистической значимости, $p = 0,09$) [15].

T. Matoba и соавт. считают, что широкое поражение опухолью твердой мозговой оболочки, височной доли, задней черепной ямки, а в некоторых случаях и сигмовидного синуса является противопоказанием к выполнению оперативного вмешательства. Однако операция, по их мнению, предпочтительнее, чем лучевая терапия

в монорежиме, при злокачественных опухолях, поражающих структуры внутреннего уха и каротидный канал. В их исследовании общая 2-летняя выживаемость в общей группе пациентов и в группе пациентов с опухолями T4 составила 75,8 и 67,7 % соответственно. В группе пациентов с опухолями T4 общая 2-летняя выживаемость составила 80,0 % после хирургического вмешательства и 53,6 % после лучевой терапии ($p = 0,16$). Двухлетняя безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов и в группе пациентов с опухолями T4 составила 57,8 и 42,9 % соответственно. В группе пациентов с опухолями T4 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 80,0 % после хирургического вмешательства и 28,6 % после лучевой терапии ($p = 0,15$). В выводах авторы отмечают необходимость проведения исследований с более длительным периодом наблюдения [16].

L. Pfreundner и соавт. придерживаются мнения о нецелесообразности хирургического лечения в случае дуральной и церебральной опухолевой инфильтрации, отмечая, что в их исследовании все пациенты с указанной распространенностью процесса, перенесшие операцию, умерли в течение 2,2 года. В данной работе медиана наблюдения составила 2,7 года (от 0,1 до 7,9 года). После комбинированного лечения (операции с последующей лучевой терапией) 5-летняя общая выживаемость составила 61 %; при ранних стадиях заболевания (T1, T2) 5-летняя общая выживаемость составила 86 %, при опухолях T3 – 50 %, при T4 – 41 % [17].

Исследователи из Японии считают целесообразным нехирургическое лечение (химиолучевую терапию) при запущенных случаях обширного опухолевого поражения латерального отдела основания черепа. Авторы описали результаты лечения 9 пациентов с IV стадией по классификации Питтсбургского университета. Всем пациентам проведена одновременная химиолучевая терапия (суммарная очаговая доза 70 Гр, 5-фторурацил в дозе 600–700 мг/м², доцетаксел в дозе 50 мг/м², цисплатин в дозе 60 мг/м²). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 67 % [18]. Исследователи считают свою стратегию лечения наилучшей, ссылаясь на данные других авторов: 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с опухолями T4, перенесших хирургическое вмешательство, варьирует от 12,5 до 38,0 %, хотя эти исследования включают дооперационную или послеоперационную лучевую терапию [19–25].

Продолжается обсуждение и этапности оперативного лечения. В настоящее время ряд хирургов рекомендует удаление опухоли единым блоком даже в случае обширного злокачественного поражения височной кости (T3, T4 по классификации Питтсбургского университета) [26, 27]. Другие утверждают, что распространенность опухолевого процесса лучше всего оценивать интраоперационно, и поэтому считают более правильным постепенное удаление опухоли. Эти же авторы

ссылаются на высокую частоту «больших» послеоперационных осложнений (менингита, ликвореи, тяжелого неврологического дефицита) в случае тотальной блоковой резекции височной кости [28, 29].

Следует отметить, что на сегодняшний день нет сомнений в целесообразности дифференцированного подхода к лечебной тактике в случае поражения височной кости злокачественными и доброкачественными новообразованиями. Из современных источников обращает на себя внимание диссертация Д.С. Иванова, в которой автор указывает на существенные различия частоты послеоперационных осложнений и летальности у пациентов с разными гистологическими вариантами опухолей, что, по-видимому, объясняется разным объемом вмешательств. В группе пациентов со злокачественными новообразованиями латерального отдела основания черепа частота «больших» осложнений (состояний, требующих повторных вмешательств либо длительного стационарного лечения) и летальность составили 33,3 и 14,3 % соответственно; в группе пациентов с доброкачественными новообразованиями общая частота осложнений составила 18,8 %, а летальных исходов не было. В своей работе Д.С. Иванов делает вывод об относительной безопасности блок-резекции пирамиды височной кости [26].

И.Ю. Белов, В.М. Винников, Д.А. Гуляев, Д.С. Иванов, П.В. Красношлык, В.Е. Олюшин, Н.А. Примак, С.Я. Чеботарев, В.Ю. Чиркин разработали патенты (№ 2380049 от 27.01.2010, № 2631558 от 25.09.2017, № 2692324 от 24.06.2019), обеспечивающие относительную безопасность оперативной техники и благодаря этому позволяющие снизить риск осложнений после агрессивных хирургических вмешательств (тотальной блок-резекции пирамиды височной кости). Однако Д.С. Иванов, описывая перспективы дальнейшей разработки темы, подчеркивает, что необходимо «продолжить изучение отдаленных результатов хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями латерального отдела основания черепа, оперированных с использованием блок-резекции пирамиды височной кости» [26].

Заключение

Вопрос о целесообразности агрессивных хирургических вмешательств (тотальной резекции височной кости), несмотря на заявленную относительную безопасность методики, остается открытым в случае злокачественных агрессивных опухолей, обширно поражающих латеральный отдел основания черепа, и для его решения требуется оценка отдаленных результатов лечения. Отметим важность комбинированного подхода (операции с последующей лучевой терапией) в тех случаях, когда резектабельность опухоли не вызывает сомнений, поскольку именно такая стратегия лечения одобрена большинством авторов [10, 17, 30–34].

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

- Bacciu A., Clemente I.A., Piccirillo E. et al. Guidelines for treating temporal bone carcinoma based on long-term outcomes. *Otol Neurotol* 2013;34(5):898–907. DOI: 10.1097/MAO.0b013e318281e0a9.
- Lovin B.D., Gidley P.W. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: a current review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2019;4(6):684–92. DOI: 10.1002/lio2.330.
- Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина, 2013. С. 300–321. [Paches A.I. Head and neck tumors. Clinical guideline. 5th edn., updated and revised. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. Pp. 300–321. (In Russ.)].
- 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. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertzena, 2019. 250 p. (In Russ.)].
- Светицкий П.В., Енгибарян М.А. Клинические наблюдения больных раком среднего уха. *Российский онкологический журнал* 2013;(5):36–7. [Svetitskiy P.V., Engibaryan M.A. Clinical observations of patients with middle ear cancer. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2013;(5):36–7. (In Russ.)].
- Попадюк В.И. Ранняя диагностика и методы лечения при новообразованиях уха. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 38 с. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002648016>. [Popadyuk V.I. Early diagnosis and treatment methods for ear neoplasms. Abstract of the dis. ... doctor of med. sciences. Moscow, 2003. 38 p. Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002648016>. (In Russ.)].
- Антонив В.Ф., Попадюк В.И., Чернолев А.И. Первично-множественный метакронный рак уха (клиническое наблюдение). *Вестник оториноларингологии* 2016;(3):30–2. [Antoniv V.F., Popadyuk V.I., Chernolev A.I. Multiple primary metachronous cancer of the ear (a case report). *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology* 2016;(3):30–2. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino201681330-32.
- Чернолев А.И., Попадюк В.И. Злокачественные опухоли наружного уха. Здоровье и образование в XXI веке 2010;12(4):437–38. [Chernolev A.I., Popadyuk V.I. Malignant tumors of the external ear. *Zdorovie i obrazovanie v 21 veke = Health and education in the 21st century* 2010;12(4):437–38. (In Russ.)].
- Morris L.G., Mehra S., Shah J.P. et al. Predictors of survival and recurrence after temporal bone resection for cancer. *Head Neck* 2012;34(9):1231–9. DOI: 10.1002/hed.21883.
- Kollert M., Draf W., Minovi A. et al. [Carcinoma of the external auditory canal and middle ear: therapeutic strategy and follow up (In German)]. *Laryngorhinootologie* 2004;83(12):818–23. DOI: 10.1055/s-2004-825804.
- Sargi Z., Gerring R., Angeli S. et al. Parotid and temporal bone resection for skull base malignancies: outcome. *Skull Base* 2010;20(3):169–77. DOI: 10.1055/s-0030-1247634.
- Medina J.E., Park A.O., Neely J.G., Britton B.H. Lateral temporal bone resections. *Am J Surg* 1990;160(4):427–33. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80559-8.
- Arriaga M., Curtin H., Takahashi H. et al. Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99(9 Pt 1):714–21. DOI: 10.1177/000348949009900909.
- Graham M.D., Salaloff R.T., Kemink J.L. et al. Total on bloc resection of the temporal bone and carotid artery for malignant tumors of the ear and temporal bone. *Laryngoscope* 1984;94:528–33. DOI: 10.1288/00005537-198404000-00019.
- Zanoletti E., Marioni G., Franchella S. et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the temporal bone: critical analysis of cases with a poor prognosis. *Am J Otolaryngol* 2015;36(3):352–5. DOI: 10.1016/j.amjoto.2014.12.008.
- Matoba T., Hanai N., Suzuki H. et al. Treatment and outcomes of carcinoma of the external and middle ear: the validity of en bloc resection for advanced tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2018;58(1):32–8. DOI: 10.2176/nmc.0a.2017-0133.
- Pfreundner L., Schwager K., Willner J. et al. Carcinoma of the external auditory canal and middle ear. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):777–88. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00531-8.
- Shiga K., Ogawa T., Maki A. et al. Concomitant chemoradiotherapy as a standard treatment for squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Skull Base* 2011;21(3):153–8. DOI: 10.1055/s-0031-1275244.
- Moffat D.A., Wagstaff S.A., Hardy D.G. The outcome of radical surgery and postoperative radiotherapy for squamous carcinoma of the temporal bone. *Laryngoscope* 2005;115(2):341–7. DOI: 10.1097/01.mlg.0000154744.71184.c7.
- Austin J.R., Stewart K.L., Fawzi N. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal. Therapeutic prognosis based on a proposed staging system. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(11):1228–32. DOI: 10.1001/archotol.1994.01880350036007.
- Zhang B., Tu G., Xu G. et al. Squamous cell carcinoma of temporal bone: reported on 33 patients. *Head Neck* 1999;21(5):461–6.
- Gillespie M.B., Francis H.W., Chee N., Eisele D.W. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: a radiographic-pathologic correlation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(7):803–7.
- Nyrop M., Grøntved A. Cancer of the external auditory canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):834–7. DOI: 10.1001/archotol.128.7.834.
- Nakagawa T., Kumamoto Y., Natori Y. et al. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: an operation combined with preoperative chemoradiotherapy and a free surgical margin. *Otol Neurotol* 2006;27(2):242–8. DOI: 10.1097/01.mao.0000190463.88873.3d.
- Kunst H., Lavieille J.-P., Marres H. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: results and management. *Otol Neurotol* 2008;29(4):549–52. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31816c7c71.
- Иванов Д.С. Блок-резекция пирамиды височной кости в структуре хирургического лечения больных с новообразованиями латерального отдела основания черепа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 23 с. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01008717409>. [Ivanov D.S. Block resection of the temporal bone pyramid in the structure of surgical treatment of patients with neoplasms of the lateral part of the skull base. Abstract of the dis. ... doctor of med. sciences. Moscow, 2018. 23 p. Available at: <https://dlib.rsl.ru/01008717409>. (In Russ.)].
- Mazzoni A., Zanoletti E., Marioni G., Martini A. En bloc temporal bone resections in squamous cell carcinoma of the ear. Technique, principles, and limits. *Acta Otolaryngol* 2016;136(5):425–32. DOI: 10.3109/00016489.2015.1126352.
- Shih L., Crabtree J.A. Carcinoma of the external auditory canal: an update. *Laryngoscope* 1990;100(11):1215–8. DOI: 10.1288/00005537-199011000-00016.
- Kinney S.E. Squamous cell carcinoma of the external auditory. *Canal Am J Otol* 1989;10(2):111–6.
- Moffat D.A., Grey P., Ballagh R.H., Hardy D.G. Extended temporal bone resection for squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:617–23.

31. Mazzone A., Danesi G., Zanoletti E. Primary squamous cell carcinoma of the external auditory canal: surgical treatment and long-term outcomes. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;34(2):129–37. DOI: 10.1016/S0194-5998(97)70237-7.
32. Masterson L., Rouhani M., Donnelly N.P. et al. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: clinical outcomes from radical surgery and postoperative radiotherapy. *Otol Neurotol* 2014;35(3):501–8. DOI: 10.1097/MAO.0000000000000265.
33. Prabhu R., Hinerman R.W., Indelicato D.J. et al. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: long-term clinical outcomes using surgery and external-beam radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2009;32(4):401–4. DOI: 10.1097/COC.0b013e31818f2d48.
34. Ogawa K., Nakamura K., Hatano K. et al. Treatment and prognosis of squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: a multi-institutional retrospective review of 87 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(5):1326–34. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.052.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: руководство исследовательской группой, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;

Е.Г. Хазарова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

Ю.В. Алымов: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: leadership of the research group, reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;

E.G. Khazarova: reviewing of publications on the article's theme, article writing;

Yu.V. Alymov: reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Е.Г. Хазарова / E.G. Khazarova: <https://orcid.org/0000-0002-6633-0892>

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.10.2020. Принята к публикации: 01.12.2020.

Article submitted: 07.10.2020. Accepted for publication: 01.12.2020.

Паллиативная внутриартериальная химиолучевая терапия как метод выбора при лечении нерезектабельных опухолей ротоглотки: клинический случай

Р. В. Лутовинин^{1,2}, В. Н. Ощепков^{1,3}, Ю. А. Шубина², В. В. Кокарева¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³ГБУЗ «Севастопольский городской онкологический диспансер им. А. А. Задорожного»; Россия, 299045 Севастополь, ул. Ерошенко, 13

Контакты: Родион Владиславович Лутовинин rodion_lutovinin@mail.ru

Введение. Операция зачастую предпочтительнее терапии, так как обеспечивает большую общую и безрецидивную выживаемость. Но не всегда операция при местно-распространенных опухолях полости рта может гарантировать сохранение функций ротовой полости. В исследованиях EORTC 24971 и RTOG 90–03 продемонстрирована эффективность конвенциональной лучевой терапии. Подключение брахитерапии позволило удвоить безрецидивную и общую выживаемость. Внедрение протонной терапии увеличило безопасность лечения. Высокая стоимость современного оборудования для лучевой терапии ограничивает ее доступность. Внутриартериальная химиотерапия характеризуется меньшей токсичностью. Кроме того, она позволяет создать депо 1-го цикла системной циркуляции цитостатического агента непосредственно в опухоли и прилежащих тканях, а также значительная часть лекарственного средства попадает в лимфатический коллектор, в точности повторяя путь лимфогенного метастазирования. **Цель** — представить клинический случай успешного лечения нерезектабельного плоскоклеточного рака ротоглотки.

Клинический случай. Пациент обратился в МКМЦ «Медицинский город», где было принято решение о проведении комбинированного лечения: курса химиолучевой терапии по оригинальной методике, заключающейся в комбинации дистанционной 3D-конформной лучевой терапии и внутриартериальной химиотерапии. По данным серии контрольных компьютерных томографий динамика расценена как частичный ответ — уменьшение маркерных очагов на 30%. Пациент не предъявлял жалоб и оценивал качество жизни как высокое, что соответствовало результатам тестирования.

Заключение. Мы продемонстрировали достоинства внутриартериальной химиолучевой терапии: низкая токсичность лечения позволяет пациенту пройти курс лучевого лечения без перерывов и получить высокий функциональный результат. С учетом паллиативного статуса пациента мы не ставили перед собой задачу увеличить безрецидивный период, но поставленная цель — обеспечить приемлемое качество жизни — была достигнута. Новые более физиологичные режимы внутриартериального введения обеспечивают лучший фармакокинетический профиль химиотерапевтических препаратов и позволяют получить положительные результаты.

Ключевые слова: внутриартериальная химиолучевая терапия, нерезектабельные опухоли ротоглотки, дистанционная 3D-конформная лучевая терапия

Для цитирования: Лутовинин Р. В., Ощепков В. Н., Шубина Ю. А., Кокарева В. В. Паллиативная внутриартериальная химиолучевая терапия как метод выбора при лечении нерезектабельных опухолей ротоглотки: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):91–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-91-97



Palliative intraarterial chemoradiotherapy as a method of choice in the treatment of unresectable oropharyngeal tumors: a clinical case

R. V. Lutovinin^{1,2}, V. N. Oshchepkov^{1,3}, Yu. A. Shubina², V. V. Kokareva¹

¹Tyumen State Medical University; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

³Sevastopol City Cancer Dispensary n. a. A. A. Zadorozhny; 13 Eroshenko St., Sevastopol 299045, Russia

Introduction. Surgery is frequently preferable to therapy as it yields longer overall and recurrence-free survival. But surgery of locally advanced tumors of the oral cavity can not always guarantee preservation of oral functions. In the EORTC 24971 and RTOG 90–03 trials, effectiveness of conventional radiotherapy was demonstrated. Addition of brachytherapy allowed to double recurrence-free and overall survival. Implementation of proton therapy increased treatment safety. However, high cost of modern technology for radiotherapy limits its accessibility. Intra-arterial chemotherapy is characterized by lower toxicity. Additionally, it allows to create a pool for the 1st cycle of systemic

circulation directly in the tumor and neighboring tissues, and a significant portion of the drug enters the draining lymph node replicating lymphogenic metastasis.

The objective was to present a clinical case of successful treatment of inoperable squamous-cell carcinoma of the oropharynx using intra-arterial chemoradiotherapy.

Clinical case. A patient sought medical help at the multidisciplinary clinical medical center "Medical City" where combination treatment was chosen: a course of chemoradiation therapy using an original approach combining external beam 3D-conformal radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. According to control computed tomography data, dynamics was described as partial response: 30 % reduction in marker lesions. The patient did not have any complaints and evaluated their quality of life as high which corresponded to the testing results.

Conclusion. We have demonstrated benefits of intra-arterial chemoradiation therapy: low toxicity allows patients to receive a full course of radiotherapy without breaks and achieve high functional results. Considering palliative status of the patient, we did not aim to increase recurrence-free period but the objective of ensuring satisfactory quality of life was achieved. New, more physiological regimens of intra-arterial infusion will improve pharmacokinetic profile of chemotherapeutic drugs and will allow to achieve positive results.

Key words: intra-arterial chemoradiotherapy, unresectable oropharyngeal tumors, 3D-conformal radiation therapy

For citation: Lutovin R.V., Oshchepkov V.N., Shubina Yu.A., Kokareva V.V. Palliative intraarterial chemoradiotherapy as a method of choice in the treatment of unresectable oropharyngeal tumors: a clinical case. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):91–7. (In Russ.).

Введение

Хирургическое вмешательство в качестве первичного лечения злокачественных опухолей головы и шеи позволяет в подавляющем числе случаев достичь наиболее высокой общей и безрецидивной выживаемости пациентов по сравнению с другими методами [1]. С другой стороны, операции по поводу опухолей полости рта технически сложны, а также несут высокий риск развития стойких нарушений функций речи, жевания, глотания, ухудшающих качество жизни пациентов [3, 4], что повышает важность развития других методов радикального лечения пациентов, особенно с местнораспространенными опухолями, что было красноречиво доказано в исследованиях со значительным числом участников EORTC 24971 [5] и RTOG 90–03 [6], в которых продемонстрирована действенность конвенциональной лучевой терапии.

Современные стандарты лучевой терапии предполагают химиолучевое лечение с использованием точных протоколов, как минимум IMRT (intensity-modulated radiation therapy). Лучевая терапия по протоколу VMAT (volumetric modulated arc therapy) снижает частоту возникновения тяжелых (III степени и выше) осложнений в среднем на 20–25 % [7]. Подключение инвазивных методов лучевой терапии (брахитерапии) удваивает безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с показателями RTOG 90–03 [8]. В первых сообщениях о внедрении в клиническую практику протонной терапии заявлено о беспрецедентном повышении безопасности лечения. Так, в исследовании, проведенном коллективом авторов Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США), лучевая нагрузка на спинной мозг в случае PBRT (proton beam radiation therapy) по сравнению с IMRT была в 19 раз ниже, а на структуры головного мозга – в 47, что по-

зволило уменьшить частоту развития лучевых реакций в 3–4 раза [9]. Единственным ограничивающим фактором является высокая стоимость современного оборудования для протонной терапии, что существенно ограничивает ее доступность. По этой причине выбор химиолучевого лечения с использованием высокоточных протоколов сегодня остается оптимальным решением, несмотря на то, что данный подход несет риск развития ранних лучевых реакций, а индукционная химиотерапия характеризуется высоким уровнем токсичности [10].

Внутриартериальная химиотерапия позволяет снизить токсичность лечения, связанную и с системным действием химиопрепаратов, и с воздействием ионизирующего излучения. Кроме того, сама внутриартериальная химиотерапия позволяет создать депо 1-го цикла системной циркуляции цитостатического агента непосредственно в опухоли и прилежащих тканях. Важно также, что значительная часть лекарственного средства попадает в лимфатический коллектор, в точности повторяя путь лимфогенного метастазирования. Идея внутриартериальной химиотерапии для лечения опухолей головы и шеи берет начало с середины 1950-х годов, а в конце 1990-х годов был создан специальный высокоэффективный протокол, сочетающий внутриартериальную химиотерапию высокими дозами цисплатина и лучевую терапию (RADPLAT) [11–13]. Тем не менее многие авторы скептически относятся к сообщениям о преимуществах внутриартериального введения, в частности протокола RADPLAT [14]. Во многом это связано с недостаточным количеством рандомизированных исследований, участием в исследованиях пациентов с опухолями различных гистологических типов, а также с особенностями проведения химиолучевого лечения.

В нашей клинике начиная с 2017 г. активно развивается метод внутриартериальной химиолучевой

терапии, главным образом в качестве метода паллиативного лечения. В то же время в целом ряде случаев при получении положительного результата нам удалось пересмотреть клиническую группу пациентов с полным или частичным ответом. Приводим клинический случай успешного комбинированного лечения рака ротоглотки с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии совместно с лучевой терапией.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 49 лет, в октябре 2017 г. обратился в клинику с жалобами на боль в горле при глотании и изменение голоса в течении месяца. После рутинного осмотра был направлен к онкологу в МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень) для консультации.

При осмотре ротовой полости была обнаружена опухоль левой миндалины диаметром 40 мм. При физикальном обследовании под углом челюсти слева выявлены увеличенные лимфатические узлы диаметром до 30 мм. В связи с этим была выполнена биопсия образования. Полученная морфологическая картина соответствовала крупноклеточному неороговевающему плоскоклеточному раку. При компьютерной томографии органов шеи визуализировано массивное объемное образование ротоглотки слева размерами $37 \times 43 \times 53$ мм, простирающееся от уровня шейных позвонков C_1-C_2 до надгортанника и деформирующее просвет глотки (сужающее его до 7 мм). По левой боковой поверхности шеи — увеличенные суммарно до 20 мм лимфатические узлы, подозрительные в отношении метастатического происхождения. Признаки вовлечения в процесс магистральных сосудов отсутствовали (рис. 1).

У пациента выявлен вирус папилломы человека (ВПЧ), что позволило установить следующий диагноз: злокачественное новообразование боковой стенки ротоглотки слева. Метастазы в лимфатических узлах шеи слева. Т3N1M0. Стадия III. ВПЧ-позитивный статус. Опухоль признана нерезектабельной.

С конца ноября 2017 г. начато лечение пациента. Ему был предложен курс химиолучевого лечения по оригинальной методике, получившей одобрение этического комитета клиники. Эта методика заключалась в комбинации дистанционной 3D-конформной лучевой терапии, проводимой 5 раз в неделю начиная с 1-го дня лечения на протяжении 4 нед, и внутриартериальной химиотерапии, проводимой на 1, 8, 15, 22 и 29-е сутки лечения. Пациент дал добровольное информированное согласие на лечение.

Облучение осуществляли на линейном ускорителе Elekta Synergy с использованием фотонного излучателя с энергией 6 МэВ и применением многолепесткового коллиматора (рис. 2).

В клинический объем мишени (*clinical target volume*) была включена опухоль левой боковой стенки ротоглотки, пораженные лимфатические узлы клетчатки шеи слева, лимфатические узлы шеи II–IV уровней и ретрофаринге-

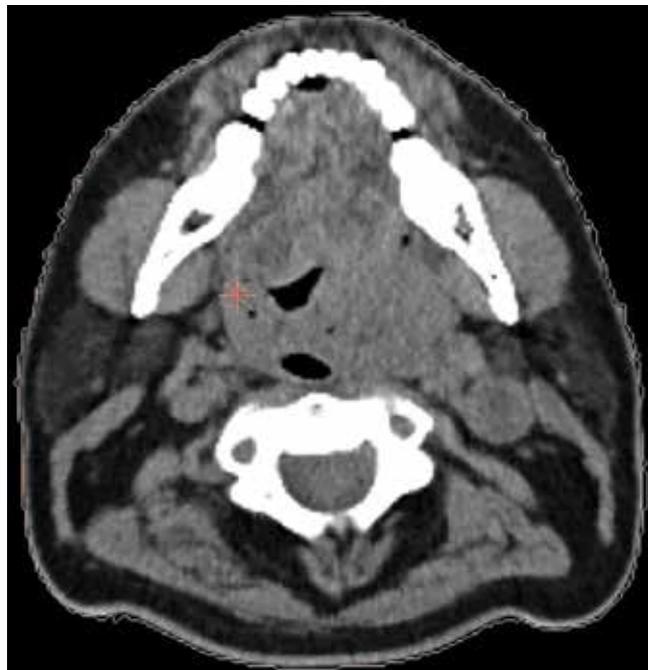


Рис. 1. Компьютерная томография до проведения комплексного лечения
Fig. 1. Computed tomography before complex treatment

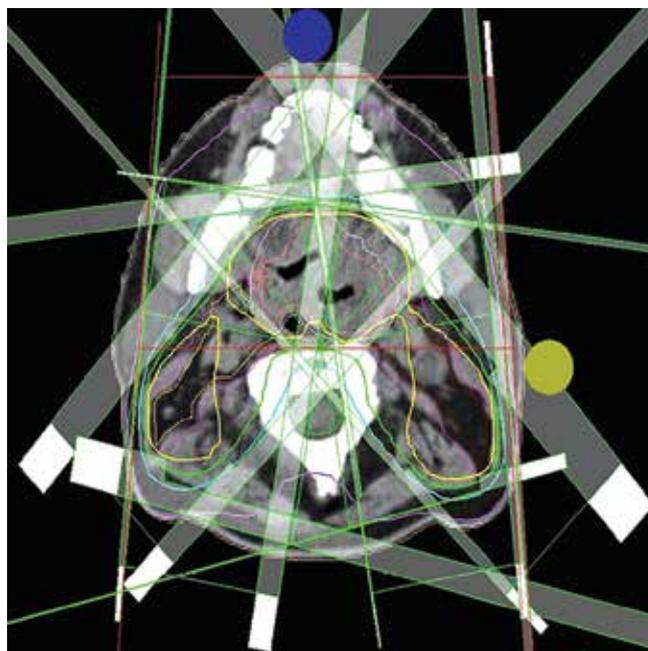


Рис. 2. Дозиметрический план облучения
Fig. 2. Dosimetric plan of irradiation

альные лимфатические узлы слева (как зона высокого риска метастазирования), а также лимфатические узлы шеи II–IV порядка справа и ретрофарингеальные лимфатические узлы справа (как зона низкого риска метастазирования). Суммарная очаговая доза в области опухоли левой боковой стенки ротоглотки составила 70 Гр, в области ретрофарингеальных и шейных лимфатических

узлов слева — 66 Гр, справа — 50 Гр. Применен классический протокол фракционирования 10 Гр/нед (разовая очаговая доза 2,0 Гр). Имобилизация пациента осуществлялась с помощью термопластичной маски. Полученная в результате дозиметрического планирования трехмерная модель облучения обеспечивала гомогенность распределения 95 % предписанной дозы на мишени и не превышала 107 %. Полученные гистограммы доза-объем продемонстрировали достаточные значения средних и максимальных значений предписанной дозы на мишень, а максимальные значения лучевой нагрузки на критические структуры, расположенные вблизи облучаемой области, не превышали толерантных максимумов для нормальных органов и тканей согласно рекомендациям QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) [15]. Для снижения риска повреждения критических структур во время каждой процедуры осуществляли верификацию положения мишени в системе киловольтных изображений XVI (X-ray volume imaging) [16].

Регионарную внутриартериальную химиотерапию проводили с периодичностью 1 раз в 7 дней начиная с 1-го дня лечения. Всего проведено 5 курсов химиотерапии. Перед каждым курсом выполнено рутинное терапевтическое обследование, включающее оценку анализов крови, мочи и расшифровку электрокардиограммы.

В условиях рентгенооперационной по общепринятой методике был создан доступ через правую бедренную артерию, после чего под рентгенологическим контролем из дуги аорты, пройдя левую общую сонную артерию, ввели катетер типа Vertebral 5F в левую наружную сонную артерию. Далее в боковой проекции была произведена ангиографическая верификация положения внутрисудистого катетера. Затем была выполнена селективная внутриартериальная регионарная химиотерапия по оригинальной методике, заключающаяся в инфузии цисплатина в дозе 60 мг/м², разведенного в 150 мл физиологического раствора. Среднее время инфузии составило около 120 мин.

Параллельно внутривенно вводили физиологический раствор со скоростью 1 л/ч. По окончании процедуры осуществляли форсированный диурез фуросемидом в дозе 20 мг (однократно). Специальные методы дезинтоксикации и инактивации химиопрепарата не применяли ввиду нормальных лабораторных показателей у данного пациента перед каждым курсом химиотерапии.

Эффективность проведенного лечения оценивалась согласно критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей) [17]. Уже через 2 нед после комбинированного лечения была зарегистрирована заметная положительная динамика — снижение интенсивности боли в горле, уменьшение объема опухоли (по данным осмотра).

Во время лечения пациент предъявлял жалобы на чувство сухости в ротовой полости, дисфагию, тошноту, мукозит слизистой оболочки полости рта, отек лица,

миалгию, парестезию по левой половине шеи. Выраженность симптомов не превышала I степени по шкале CTCAE-5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, ver. 5.0, общие критерии определения токсических побочных эффектов, 5-я версия) [18], причем гастроинтестинальные симптомы, такие как дисфагия и тошнота, более вероятно, были обусловлены токсическим действием препарата платины и наблюдались в течение короткого срока (1-х суток после инфузии) [18, 19]. После 5 курсов химиотерапии развилась гематурия, при ультразвуковом исследовании почек не выявлено патологических изменений. Все симптомы купировались самостоятельно после окончания лечения. Отклонений со стороны биохимических параметров крови не было.

Проведена оценка качества жизни пациента с использованием опросника EORTC QLQ-H&N35 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Head and Neck Module) [20]. Отмечено снижение оценки по симптоматической шкале в среднем на 30 %. Этот результат позволил квалифицировать качество жизни как высокое.

В середине марта 2018 г. после успешного лечения начато динамическое наблюдение. Через 3 мес во время контрольного осмотра было констатировано отсутствие наружной деформации шеи, имевшей место до начала лечения. В то же время была отмечена пастозность мягких тканей шеи в большей степени в подбородочной области. Патологических изменений в полости рта и глотке не было обнаружено. Визуальных признаков опухолевого



Рис. 3. Компьютерная томография после комплексного лечения
Fig. 3. Computed tomography after complex treatment

роста также не зарегистрировано. Пальпация шеи не позволила выявить увеличенные или измененные регионарные лимфатические узлы. При контрольной компьютерной томографии органов шеи было зарегистрировано утолщение стенки ротоглотки до 5 мм и уплотнение окружающей клетчатки, расцененные нами как следствие химиолучевого лечения. Максимальный суммарный размер лимфатических узлов шеи не превышал 6 мм при уменьшении маркерных очагов на 30 %, что расценено как частичный ответ (рис. 3).

На данный момент продолжается динамическое наблюдение пациента. Последняя оценка состояния пациента была проведена в марте 2020 г.: подтверждено отсутствие опухолевого роста и признаков метастазирования. При обследовании с целью оценки токсичности лечения большое внимание уделяли выявлению ксеростомии как наиболее частого отдаленного последствия химиолучевого лечения [20, 21]. Пациент не предъявлял жалоб и оценивал качество жизни как высокое, что соответствовало результатам тестирования.

Обсуждение

Вышеприведенный клинический случай наглядно демонстрирует высокую эффективность данного терапевтического подхода. За счет комбинированного действия лучевой терапии и химиотерапии был достигнут быстрый ответ на лечение и в конечном итоге полный регресс опухоли, ранее расцененной как инкурабельная. Эта методика позволила сохранить такие важные функции полости рта, как глотание, жевание, речь, что обеспечило высокое качество жизни.

Преимущество внутриартериального введения химиопрепарата было подвергнуто сомнению в ряде исследований. Основными недостатками внутриартериальной химиотерапии, в частности протокола RADPLAT, считают риск осложнений, а также высокую частоту рецидивов со стороны лимфатических узлов [22, 23]. Мы предполагаем, что в большинстве случаев неудачи связаны с неточным техническим исполнением протокола. В частности, авторы, применяя протокол RADPLAT, подразумевали инфузию высоких доз цисплатина, растворенных в 500 мл физиологического раствора, за максимально короткий период (в течение 3–5 мин) с целью максимального насыщения опухоли химиопрепаратом. На самом же деле при данном режиме введения система наружной сонной артерии не в состоянии за столь короткое время инфузии вместить данный объем раствора, и часть препарата поступает ретроградно в другие сосуды, в том числе и в систему внутренней сонной артерии. Вероятно, этим обусловлена необходимость системного введения тиосульфата натрия. Тем менее необходимо учитывать, что связывание химиопрепарата может происходить не только в нормальных тканях, но и в самом опухолевом поле,

в связи с чем уменьшается химиотерапевтический эффект. По нашему мнению, снижение дозы цисплатина до 60 мг/м² является допустимым. Она оказывает необходимый терапевтический эффект и не требует системной инактивации. Более медленная инфузия химиопрепарата, разведенного в небольшом объеме физиологического раствора, обуславливает равномерное поступление противоопухолевого агента в область опухолевого поля и меньший заброс в систему внутренней сонной артерии [24].

Сама концепция внутриартериальной химиолучевой терапии подразумевает использование более низких доз радиации; ряд авторов снижает суммарную очаговую дозу до 60–55 Гр и менее при различных режимах введения химиопрепарата. Некоторые авторы акцентируют внимание на том, что именно лучевая терапия является условием полного ответа на лечение со стороны регионарных метастазов и обеспечивает большую продолжительность безрецидивного периода, в связи с чем не рекомендуется применять суммарную дозу ниже 60 Гр [25, 26].

Несмотря на небольшую длительность периода наблюдения, мы рассчитываем на сохранение результата или по крайней мере на то, что безрецидивный период будет продолжаться не меньше, чем в среднем в популяции. Наши ожидания основаны на изначально низкой степени вовлеченности лимфатических узлов, быстром ответе на лечение, непрерывном проведении лучевой терапии, а также ВЧП-положительном статусе пациента [27, 28].

Низкая токсичность лечения обусловлена сочетанием нескольких факторов: отказ от максимальных доз цисплатина, внутриартериальное введение химиопрепарата, медленная скорость инфузии. На качество жизни пациента и выраженность токсических реакций оказывает влияние возраст пациента, отсутствие коморбидных состояний [29].

Заключение

На клиническом примере мы продемонстрировали, что внутриартериальная химиолучевая терапия может рассматриваться как эффективный метод лечения. Низкая токсичность позволяет пациенту пройти курс лучевого лечения без перерывов и получить высокий функциональный результат. В исследованиях, сравнивающих эффективность внутриартериального и внутривенного введения химиопрепаратов, во-первых, сложно рандомизировать пациентов на сопоставимые по клиническим характеристикам группы, так как у пациентов сильно различаются типы и стадии онкологического процесса; во-вторых, основное внимание уделяется общей выживаемости и частоте получения полного ответа опухоли на лечение [30]. С учетом паллиативного статуса пациента при назначении внутриартериальной химиотерапии мы не ставили задачу

увеличить безрецидивный период, но при этом была достигнута основная цель — обеспечить приемлемое качество жизни. Возможно, новые, более физиологичные режимы внутриартериального введения обеспечат

лучшую фармакокинетику химиотерапевтических препаратов и позволят получить впечатляющие результаты. Это требует системного подхода к изучению внутриартериального химиолучевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheng A., Schmidt B.L. Management of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2008;20(3):477–97. DOI: 10.1016/j.coms.2008.02.002.
- Cerrati E.F., Nguyen S.A., Farrar J.D. et al. The efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Ear Nose Throat J* 2015;94(2):72–9. DOI: 10.1177/014556131509400208.
- Kovacs A.F., Eberlein K., Smolarz A. et al. Organ-preserving treatment in inoperable patients with primary oral and oropharyngeal carcinoma: chances and limitations. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10(3):168–77. DOI: 10.1007/s10006-006-0684-2.
- Kao S.S., Peters M.D., Krishnan S.G., Ooi E.H. Swallowing outcomes following primary surgical resection and primary free flap reconstruction for oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review. *Laryngoscope* 2016;126(7):1572–80. DOI: 10.1002/lary.25894.
- Van Herpen C.M., Mauer M.E., Mesia R. et al. Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971/TAX 323). *Br J Cancer* 2010;103(8):1173–81. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605860.
- Konski A.A., Winter K., Cole B.F. et al. Quality-adjusted survival analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-03: phase III randomized study comparing altered fractionation to standard fractionation radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2009;31(2):207–12. DOI: 10.1002/hed.20949.
- Navran A., Heemsbergen W., Janssen T. et al. The impact of margin reduction on outcome and toxicity in head and neck cancer patients treated with image-guided volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Radiother Oncol* 2019;130:25–31. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.06.032.
- Strnad V., Lotter M., Kreppner S. et al. Interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy for head and neck cancer — single-institution long-term results of 385 patients. *Brachytherapy* 2013;12(6):521–7. DOI: 10.1016/j.brachy.2013.07.002.
- Romesser P.B., Cahlon O., Scher E. et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol* 2016;118(2):286–92. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.008.
- Lin A. Radiation therapy for oral cavity and oropharyngeal cancers. *Dent Clin North Am* 2018;62(1):99–109. DOI: 10.1016/j.cden.2017.08.007.
- Klopp C.T., Alford T.C., Bateman J. et al. Fractionated intraarterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report. *Ann Surg* 1950;132:811–32.
- Robbins K.T., Storniolo A.M., Kerber C. et al. Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2113–20.
- Robbins K.T., Kumar P., Harris J. et al. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol* 2005;23:1447–54.
- Rasch C.R., Hauptmann M., Schornagel J. et al. Intra-arterial *versus* intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: results of a randomized phase 3 trial. *Cancer* 2010;116:2159–65.
- Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O. et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):3–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.
- European Society for Radiotherapy and Oncology. Quality assurance of treatment planning system — practical example for external photon beams. *Physics for clinical radiotherapy ESTRO booklet*. Brussels, 2004. Pp. 21–30.
- Nishino M., Jackman D.M., Hatabu H. et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(3):W221–8. DOI: 10.2214/AJR.09.3928.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Rockville, MD: National Cancer Institute. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- Di Maio M., Galoo C., Leighl N.B. et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: Agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol* 2015;33:910–91.
- Bjordal K., Hammerlid E., Ahlner-Elmqvist M. et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire H&N35. *J Clin Oncol* 1999;17:1008–19. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.1008.
- Lovelace T.L., Fox N.F., Sood A.J. et al. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral and head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117(5):595–607. DOI: 10.1016/j.oooo.2014.01.229.
- Watanabe M., Kano M., Matsui T. et al. Side effects of superselective cisplatin intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancer. *Jibi to Rinsyo* 2003;49:15–20.
- Platek M.E., McCloskey S.A., Cruz M. et al. Quantification of the effect of treatment duration on local-regional failure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2013;35(5):684–8. DOI: 10.1002/hed.23024.
- Yoshizaki T., Wakisaka N., Muroso S. et al. Intra-arterial chemotherapy less intensive than radplat with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116(10):754–61. DOI: 10.1177/000348940711601007.
- Oikawa H., Nakamura R., Nakasato T. et al. Radiotherapy and concomitant intra-arterial docetaxel combined with systemic 5-fluorouracil and cisplatin for

- oropharyngeal cancer: a preliminary report – improvement of locoregional control of oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(2):338–42. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.084.
26. Robbins K.T., Doweck I., Samant S. et al. Factors predictive of local disease control after intra-arterial concomitant chemoradiation (RADPLAT). *Laryngoscope* 2004;114(3):411–7. DOI: 10.1097/00005537-200403000-00004.
27. Kovacs A.F. Response to intraarterial induction chemotherapy: a prognostic parameter in oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006;28:678–88. DOI: 10.1002/hed.20388.
28. Tanaka T.I., Alawi F. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *Dent Clin North Am.* 2018;62(1):111–20. DOI: 10.1016/j.cden.2017.08.008.
29. Jehn P., Stier R., Tavassol F. et al. Physical and psychological impairments associated with mucositis after oral cancer treatment and their impact on quality of life. *Oncol Res Treat* 2019;42(6):342–9. DOI: 10.1159/000499720.
30. Heukelom J., Lopez-Yurda M., Balm A.J.M. et al. Late follow-up of the randomized radiation and concomitant high-dose intraarterial or intravenous cisplatin (RADPLAT) trial for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2015;38 Suppl 1:E488–93. DOI: 10.1002/hed.24023.

Вклад авторов

Р.В. Лутовинин: отбор пациента для проведения лечения, разработка тактики лечения, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.Н. Ощепков: участие в разработке тактики лечения, участие в лечении пациента, научное сопровождение, научное редактирование текста статьи;

Ю.А. Шубина: участие в разработке тактики лечения, участие в лечении пациента, научное редактирование текста статьи;

В.В. Кокарева: обзор научных публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи.

Authors' contribution

R.V. Lutovinin: selecting the patient for treatment, developing treatment tactics, analysis of the data, writing the text of the article;

V.N. Oshchepkov: participation in the development of treatment tactics, participation in patient care, scientific support, scientific editing of the article;

Yu.A. Shubina: participation in the development of treatment tactics, participation in patient care, scientific editing of the article;

V.V. Kokareva: reviewing of scientific publications on the article's theme, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Лутовинин / R.V. Lutovinin: <https://orcid.org/0000-0001-7940-526X>

В.Н. Ощепков / V.N. Oshchepkov: <https://orcid.org/0000-0002-9228-851X>

Ю.А. Шубина / Yu.A. Shubina: <https://orcid.org/0000-0002-3047-8107>

В.В. Кокарева / V.V. Kokareva: <https://orcid.org/0000-0003-1930-3653>

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 study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 14.05.2020. Принята к публикации: 28.10.2020.

Article submitted: 14.05.2020. Accepted for publication: 28.10.2020.

Поздравляем Мудунова Али Мурадовича с 45-летием!

Али Мурадович Мудунов родился 23 декабря 1975 г. в Нальчике. По примеру отца, который был выдающимся челюстно-лицевым хирургом и стоматологом, Али Мурадович связал свою деятельность с медициной, с красным дипломом окончив лечебный факультет Кабардино-Балкарского государственного университета в 1998 г. Еще в институтские годы он проявил себя как очень энергичный, целеустремленный, невероятно эрудированный студент. Эти качества Али Мудунов сохранил и преумножил во время обучения в клинической ординатуре (с 1998 по 2000 г.), а затем и в аспирантуре в хирургическом отделении опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. Его неудержимая тяга к знаниям и научной деятельности вылилась в кандидатскую диссертацию на тему: «Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки», а затем и докторскую диссертацию на тему: «Опухоли основания че-



репа. Клиника, диагностика, лечение», которую он блестяще защитил в 2010 г.

Большая часть профессиональной деятельности Али Мурадовича связана с Российским онкологическим центром им. Н.Н. Блохина (ныне Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина), где он работал с 2000 по 2020 г. и прошел путь от научного сотрудника до заведующего отделением опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей.

За годы работы в онкологическом научном центре Али Мурадович Мудунов стал высококлассным специалистом. Он постоянно совершенствует свои знания,

умения и навыки. Стажировался в области эндоназальной и эндоскопической хирургии основания черепа в Германии и Франции, прошел обучение в области трансоральной лазерной микрохирургии при злокачественных опухолях верхних дыхательно-пищеварительных путей в США и Германии. Это лишь малая часть знаний, которые были адаптированы им и внедрены в практику лечения пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи в России. Его энтузиазм и профессиональные качества позволили вывести российскую хирургию опухолей головы и шеи на новый уровень, не уступающий ведущим мировым практикам. На сегодняшний день без доли сомнения можно утверждать, что Али Мурадович Мудунов – один из ведущих хирургов-онкологов в России и за рубежом. На его счету тысяча спасенных жизней, тысяча благодарных пациентов, подчас считавшихся практически безнадежными.

Али Мурадович является членом Московского онкологического общества, Европейского общества хирургов-онкологов (European Society of Surgical Oncology), Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology), международной рабочей группы по изучению и выработке тактики лечения опухолей головы и шеи совместно с Каролинской университетской клиникой (Стокгольм, Швеция).

Как профессор кафедры онкологии клинического института 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Али Мурадович ведет большую педагогическую работу. Под его руководством защищены 3 кандидатские диссертации и при его





научном консультировании готовятся к защите 3 кандидатские диссертации и 1 докторская диссертация.

А.М. Мудунов – автор более 130 научных публикаций, в том числе 5 монографий, и 3 патентов на изобретения.

В 2018 г. А.М. Мудунову было присвоено звание профессора РАН.

Али Мурадович отличается целеустремленностью и блестящими организаторскими способностями, ведет активную общественную деятельность. При его участии в 2010 г. было инициировано основание Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, которое сегодня объединяет врачей из всех регионов нашей Родины и лидеров этой области из Европы, Америки и Азии. В 2013 г. Али Мурадович был избран президентом этой общественной организации. Он организует и проводит научно-практические конференции, конгрессы, школы и мастер-классы, которые пользуются огромной популярностью среди коллег. Профессор А.М. Мудунов – заместитель главного редактора журнала «Опухоли головы и шеи», индексируемого во многих международных базах, и член редакционных коллегий многих других профессиональных журналов.



Как председатель рабочей группы, занимающейся подготовкой национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных опухолей головы и шеи, А.М. Мудунов регулярно совершенствует стандарты обследования и лечения пациентов с данной патологией.

В настоящее время профессор А.М. Мудунов продолжает профессиональную деятельность в должности заведующего отделением опухолей головы и шеи в клиническом госпитале «Лапино».

За неисчерпаемый энтузиазм, доброжелательное отношение к окружающим, готовность в любую минуту прийти на помощь, требовательность к себе и коллективу, тактичность и тонкое чувство юмора Али Мурадовича любят и ценят коллеги, ученики и друзья.

Мы от всего сердца поздравляем Али Мурадовича и желаем ему крепкого здоровья, дальнейшего профессионального роста, успехов и новых возможностей!

Правление Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, редакционная коллегия журнала «Опухоли головы и шеи», коллектив отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.