

# ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

*Компьютерная и магнитно-резонансная  
томография в оценке местной  
распространенности злокачественных  
опухолей органов слуха*

*Современная стратегия лечения  
резектабельной меланомы кожи  
головы и шеи*

*Молекулярно-клинические аспекты  
плоскоклеточной карциномы  
ротоглотки, ассоциированной с вирусом  
папилломы человека*

2 2021 / ТОМ 11

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](http://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, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» 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)

2  
ТОМ 11  
'21

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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://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](mailto:info@hnonco.ru)

Редактор **И.В. Пучкова**  
Корректор **Т.Н. Помилуйко**  
Дизайн **Е.В. Степанова**  
Верстка **О.В. Гончарук**

Служба подписки  
и распространения  
**И.В. Шургаева**, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

Руководитель проекта  
**А.И. Беликова** +7 (499) 929-96-19,  
[belikova@abvpress.ru](mailto: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.  
2021. Том 11. № 2. 1–76.  
Сдано в печать: 06.08.2021  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 82408.  
Отпечатано в типографии  
«Мэйл Текнолоджи». 105082,  
Москва, Переведеновский  
переулок, 13, строение 16.  
Тираж 2000 экз. Бесплатно  
[www.ogsh.abvpress.ru](http://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, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) 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 Уральского 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), президент 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 «НМИЦ 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 (специализация по опухолям



головы и шеи (IFHNOS) и Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), лауреат национальной премии «Призвание» 2011 г. (Москва, Россия)

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

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

**Пустынский Илья Николаевич**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей черепно-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 гостеприимной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ, 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)

**Ткачёр 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, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (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., профессор ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» (Калининград, 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)

**Унгуадзе 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-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (онко-эндокринологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

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, Leading Researcher at 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, 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

# 2

VOL. 11  
'21

**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 I.V. Puchkova**  
**Proofreader T.N. Pomilukho**  
**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  
(ИИ 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.  
2021. Vol. 11. No. 2. 1–76  
Submitted: 06.08.2021

© PH "ABV-Press", 2021  
Pressa Rossii catalogue index: 82408  
Printed at the Mail Technology Ltd  
105082, Moscow, Perevedenovsky  
lane, 13 building 16.

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, Leading Researcher at 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 (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), President of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Medical Academy of Post-graduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

**Kropotov Mikhail A.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (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, Professor of the Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

#### FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL COORDINATOR

**Alymov Yuriy V.**, PhD, Oncologist of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 5 (Oncoendocrinology) 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

*Е.Г. Хазарова, Е.Л. Дронова*

Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности злокачественных опухолей органа слуха ..... 10

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

Микрохирургическая реконструкция верхней челюсти после ограниченных резекций по поводу злокачественных опухолей ..... 18

*С.Б. Алиева, И.А. Задеренко, Т.Н. Борисова, Р.Р. Каледин, А.О. Секретная, А.В. Хромушина*

Тактика химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки стадии N3 ..... 25

*Д.Ш. Полатова, А.Ю. Мадамин*

Молекулярно-клинические аспекты плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека ..... 31

## ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*Е.А. Красавина, Е.Л. Чойнзонов, Д.Е. Кульбакин, В.А. Алексеев*

Коррекция нарушений приема пищи у больных раком полости рта и ротоглотки после реконструктивно-пластических операций ..... 41

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*А.П. Поляков, И.В. Ребрикова, А.В. Мордовский*

Современная стратегия лечения резектабельной меланомы кожи головы и шеи ..... 50

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*М.С. Кузнецов, А.В. Воронов, В.В. Дворянчиков, Д.В. Свистов, А.И. Никитина*

Подкожная эмфизема и пневмомедиастинум после эндоскопического трансназального удаления ангиофибром носоглотки ..... 57

*А.А. Ильин, В.В. Польшин, П.А. Исаев, Ф.Е. Севрюков, Н.Ю. Двинских, М.И. Рыженкова,*

*С.А. Иванов, А.Д. Каприн*

Карцинома щитовидной железы с тимусоподобной дифференцировкой (CASTLE): клинический случай ..... 64

## НОВОСТИ

Итоги симпозиума «Системная терапия плоскоклеточного рака головы и шеи. В поисках оптимальных решений...», прошедшего в рамках VII ежегодного конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи ..... 72

**ЮБИЛЕЙ** ..... 73

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ** ..... 76



# Contents

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

*E.G. Khazarova, E.L. Dronova*

**The role of computed and magnetic resonance imaging in assessment of the local advancement of malignant tumors of the hearing organ . . . . . 10**

*M.V. Bolotin, V. Yu. Sobolevskiy, A.A. Akhundov, I.M. Gelfand, S.V. Sapromadze*

**Microsurgical reconstruction of maxillary defects after limited resections for malignant tumors . . . . . 19**

*S.B. Alieva, I.A. Zaderenko, T.N. Borisova, R.R. Kaledin, A.O. Sekretnaya, A.V. Khromushina*

**Tactics of chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx with index of metastatic regional lymph nodes stage N3 . . . . . 25**

*D.Sh. Polatova, A.Yu. Madaminov*

**Molecular and clinical aspects of oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus . . . . . 31**

## ORIGINAL REPORTS

*E.A. Krasavina, E.L. Choyznzonov, D.E. Kulbakain, V.A. Aleekseev*

**Correction of eating disorders in patients with oral and oropharyngeal cancer after reconstructive plastic surgery . . . . . 42**

## REVIEW REPORTS

*A.P. Polyakov, I.V. Rebrikova, A.V. Mordovskiy*

**Current treatment strategy for resectable scalp and neck melanoma . . . . . 50**

## CLINICAL CASE

*M.S. Kuznetsov, A.V. Voronov, V.V. Dvoryanchikov, D.V. Svistov, A.I. Nikitin*

**Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after endoscopic transnasal removal of nasopharyngeal angiofibroma . . . . . 57**

*A.A. Ilyin, V.V. Polkin, P.A. Isaev, F.E. Sevrukov, N.Yu. Dvinskykh, M.I. Ryzhenkova, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin*

**Thyroid carcinoma with thymus-like differentiation (CASTLE) tumor: a case report . . . . . 64**

## NEWS

**Results of the symposium " Systemic therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck. In search of optimal solutions...", held within the framework of the VII Annual Congress of the Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors . . . . . 72**

**JUBILEE . . . . . 73**

**INFORMATION FOR AUTHORS . . . . . 76**

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-10-17



# Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности злокачественных опухолей органа слуха

Е.Г. Хазарова<sup>1</sup>, Е.Л. Дронова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

**Контакты:** Екатерина Георгиевна Хазарова [xazarova93@list.ru](mailto:xazarova93@list.ru)

**Введение.** Компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются основными методами лучевой диагностики, позволяющими объективно оценить местную распространенность злокачественных опухолей органа слуха и принять решение о возможности хирургического вмешательства.

**Цель исследования** – определить основные показания к оперативному вмешательству с учетом рентгенологических критериев поражения височной кости (КТ, МРТ) при местно-распространенном раке кожи наружного уха.

**Материалы и методы.** Настоящее исследование основано на ретро- и проспективном анализе данных комплексного обследования и лечения 45 пациентов с местно-распространенным раком кожи наружного уха, получавших лечение с 1994 по 2020 г. в условиях хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Время наблюдения за больными составило в среднем  $30,0 \pm 32,3$  мес (от 0,7 до 117,4 мес, медиана – 12,0 мес).

**Результаты.** Распространенность опухолевого процесса при раке кожи наружного слухового прохода в соответствии с системой стадирования опухолевого поражения структур височной кости, разработанной в 1990 г. (University of Pittsburgh), учитывающей КТ- и МРТ-признаки поражения височной кости и соседних анатомических структур, – фактор, достоверно влияющий на отдаленные результаты лечения (для безрецидивной выживаемости – отношение рисков (ОР) 4,76, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,93–11,73,  $p = 0,00069$ ; для опухоль-специфической выживаемости – ОР 4,25, 95 % ДИ 1,74–10,39,  $p = 0,0015$ ; для общей выживаемости – ОР 1,96; 95 % ДИ 1,07–3,58,  $p = 0,029$ ).

**Заключение.** КТ и МРТ являются обязательными методами лучевой диагностики у больных раком кожи наружного слухового прохода.

**Ключевые слова:** лучевая диагностика, злокачественные опухоли височной кости, местно-распространенный рак кожи наружного уха

**Для цитирования:** Хазарова Е.Г., Дронова Е.Л. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности злокачественных опухолей органа слуха. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):10–17. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-10-17.

## The role of computed and magnetic resonance imaging in assessment of the local advancement of malignant tumors of the hearing organ

E.G. Khazarova<sup>1</sup>, E.L. Dronova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Tsubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

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

**Contacts:** Ekaterina Georgievna Khazarova [xazarova93@list.ru](mailto:xazarova93@list.ru)

**Introduction.** Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are the main methods of radiological diagnostics, which makes it possible to objectively assess the local advancement of malignant tumors of the hearing organ and decide on the possibility of surgical intervention.

**The objective of this scientific research** – to determine the main indications for surgical intervention, taking into account the radiological criteria for the lesion of the temporal bone (CT, MRI) in locally advanced outer ear skin cancer. **Materials and methods.** This research work based on a retrospective and prospective analysis case history for patients with locally advanced external ear skin cancer. These are 45 patients, who received treatment in surgical department of head and neck tumors in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 1994 and 2020. Patient observation time averaged  $30.0 \pm 32.3$  months (from 0.7 to 117.4 months, median – 12.0 months).

**Results.** The prevalence of the tumor process in cancer of the skin of the external auditory canal in accordance with the staging system for lesions of the temporal bone structures (University of Pittsburgh, 1990), which takes into account CT and MRI signs of damage to the temporal bone and adjacent anatomical structures, is a factor that significantly affects the long-term results of treatment (for disease-free survival: hazard ratio (HR) 4.76, 95 % confidence interval (CI) 1.93–11.73,  $p = 0.00069$ ; for tumor-specific survival: HR 4.25, 95 % CI 1.74–10.39,  $p = 0.0015$ ; for overall survival: HR 1.96, 95 % CI 1.07–3.58,  $p = 0.029$ ).

**Conclusion.** CT and MRI are mandatory methods of radiological diagnosis of patients with skin cancer of the external auditory canal.

**Key words:** radiation diagnostics, malignant tumors of the temporal bone, locally advanced outer ear skin cancer

**For citation:** Khazarova E.G., Dronova E.L. The role of computed and magnetic resonance imaging in assessment of the local advancement of malignant tumors of the hearing organ. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(2): 10–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-10-17.

## Введение

Злокачественные опухоли наружного уха являются крайне редкой патологией и составляют 0,2 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. В США ежегодно регистрируются около 300 случаев рака, локализованного в структурах уха [1, 2], а в России — до 200 случаев [3].

Злокачественные новообразования органа слуха отличаются агрессивным течением, распространяются на структуры среднего уха, сосцевидный отросток, околоушную слюнную железу, височно-нижнечелюстной сустав, кости черепа, мозговые оболочки и головной мозг [4]. Большинство пациентов поступают в стационар с опухолевым процессом III (31,1 %) и IV (42,2 %) стадий [1].

В настоящее время успехи в лечении пациентов с опухолями наружного уха с распространением на височную кость связаны с достижениями современных методов лучевой диагностики: компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), информативность которых составляет 80–98 % [5–7].

Основные задачи КТ и МРТ:

- определение размеров первичной опухоли;
- оценка распространенности опухолевого процесса на соседние анатомические структуры;
- определение степени деструкции подлежащей кости;
- оценка возможности радикального хирургического вмешательства;
- оценка радикальности удаления опухоли;
- выявление продолженного роста или рецидива опухоли и их дифференциальная диагностика с послеоперационными изменениями.

Компьютерная томография — метод, позволяющий оценить объем деструкции костных структур, в то время как МРТ (с внутривенным контрастированием) обеспечивает четкое определение границ мягкотканного

компонента опухоли. Признаками опухолевого роста с поражением коркового слоя наружного слухового прохода, ограничивающего просвет, являются стертости контура коркового слоя, узур, эрозии [5, 8]. В случае достижения опухолью каналов нервов рентгенологическими признаками периневрального распространения служат разрушение и расширение костных отверстий нервов, уменьшение объема жировой клетчатки в костном канале.

При оценке возможности радикального хирургического вмешательства с учетом данных лучевой диагностики была использована система стадирования опухолевого поражения структур височной кости, разработанная в 1990 г. (University of Pittsburgh), которая основана на клинических и рентгенологических данных (КТ) [6]. Эта система применяется для определения стадий местно-распространенного рака кожи наружного уха с поражением латерального отдела основания черепа и позволяет детально оценить степень опухолевого поражения анатомически значимых структур височной кости.

Стадии рака кожи наружного слухового прохода (по University of Pittsburgh):

- T1 — опухоль ограничена наружным слуховым проходом, и при этом нет поражения костных стенок или инфильтрации окружающих мягких тканей;
- T2 — опухоль с минимальными признаками костной эрозии или инфильтрацией окружающих мягких тканей толщиной  $<0,5$  см;
- T3 — опухоль полностью разрушает костные стенки слухового прохода, инфильтрация окружающих мягких тканей составляет менее  $<0,5$  см или опухоль проникает в полость среднего уха/ячейки сосцевидного отростка;
- T4 — опухоль разрушает улитку, верхушку пирамиды височной кости, медиальную стенку среднего

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Table 1. Distribution of patients according to their disease stage

| Критерий T<br>T stage | c/r T (TNM-8) |      | pT (TNM-8)   |      | c/r T (University of Pittsburgh) |      | pT (University of Pittsburgh) |      |
|-----------------------|---------------|------|--------------|------|----------------------------------|------|-------------------------------|------|
|                       | Абс.<br>Abs.  | %    | Абс.<br>Abs. | %    | Абс.<br>Abs.                     | %    | Абс.<br>Abs.                  | %    |
| T1                    | 7             | 15,6 | 5            | 15,2 | 6                                | 13,3 | 1                             | 3    |
| T2                    | 14            | 31,1 | 3            | 9,1  | 19                               | 42,2 | 12                            | 36,4 |
| T3                    | 7             | 15,6 | 10           | 30,3 | 9                                | 20   | 11                            | 33,3 |
| T4                    | 17            | 37,8 | 15           | 45,5 | 11                               | 24,4 | 9                             | 27,3 |
| Всего<br>Total        | 45            | 100  | 33           | 100  | 45                               | 100  | 33                            | 100  |

уха, канал сонной артерии, яремное отверстие/твердую мозговую оболочку, инфильтрация окружающих мягких тканей — >0,5 см или есть поражение лицевого нерва.

### Материалы и методы

Настоящее исследование основано на ретро- и проспективном анализе данных комплексного обследования и лечения 45 больных с местно-распространенным раком кожи наружного уха, наблюдавшихся (и получавших лечение) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 1994 по 2020 г. Время наблюдения за больными составило в среднем  $30,0 \pm 32,3$  мес (от 0,7 до 117,4 мес, медиана — 12,0 мес). В исследование были включены 16 (35,6 %) первичных и 29 (64,4 %) рецидивных больных в возрасте от 28 до 88 лет (средний возраст —  $59,6 \pm 13,7$  года, медиана — 63 года).

Распространенность опухолевого процесса оценивалась в соответствии с международной классификацией TNM (Tumor, Nodus and Metastasis) 8-го пересмотра (TNM-8), не принимающей во внимание особенности распространения опухоли на анатомические структуры височной кости, а также по системе стадирования University of Pittsburgh (1990), учитывающей данные дополнительных методов обследования (КТ и МРТ).

При лечении рецидива использовалась классификация рецидивирующей опухоли, стадия rTNM определялась на основании данных, полученных в результате исследования рецидивного процесса. При использовании системы TNM-8 оценивались размеры рецидивной опухоли, а при применении системы University of Pittsburgh учитывались особенности распространения рецидивной опухоли на структуры височной кости с опорой на данные КТ и МРТ.

В данное исследование не вошли пациенты с опухолью кожи, ограниченной областью ушной раковины.

Основным критерием минимальной распространенности опухолевого процесса стало поражение наружного слухового прохода.

В исследование были включены 33 пациента, получившие хирургическое лечение в различном объеме (субтотальная, латеральная или неполная латеральная резекция височной кости). Распределение пациентов с учетом распространенности опухоли представлено в табл. 1. Критерий pT в патоморфологических классификациях (TNM-8, University of Pittsburgh) представлен только для оперированных больных.

Отмечено снижение показателей частоты встречаемости опухоли стадии T2 (TNM-8) в патоморфологической классификации (pT2 — 9,1 %) по сравнению с данными клинической классификации (cT2 — 31,1 %), что связано с выявлением в ходе гистологического исследования у данной группы больных инвазии опухоли в глубокие структуры (мышцу, хрящ). Это позволило отнести таких пациентов к категории pT3.

Таблица 2. Частота использования различных методов лучевой диагностики, абс. (%)

Table 2. Frequency of use of different radiodiagnostic methods, abs. (%)

| Критерий cT<br>(Pitt)<br>cT stage (Pitt) | КТ<br>CT | МРТ<br>MRI | КТ и МРТ<br>CT and MRI |
|------------------------------------------|----------|------------|------------------------|
| cT1                                      | 6 (16,7) | 0          | 0                      |
| cT2                                      | 18 (50)  | 0          | 1 (16,7)               |
| cT3                                      | 5 (13,9) | 2 (66,7)   | 2 (33,3)               |
| cT4                                      | 7 (19,4) | 1 (33,3)   | 3 (50)                 |
| Всего<br>Total                           | 36 (80)  | 3 (6,7)    | 6 (13,3)               |

Примечание. КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. CT — computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging.



Наблюдалось увеличение частоты встречаемости опухоли стадии pT3 (University of Pittsburgh) (33,3 %) по сравнению с частотой встречаемости опухоли стадии cT3 в клинической классификации (University of Pittsburgh) (20 %), что связано с выявлением в ходе операции разрушения компонентов среднего уха.

В данном исследовании КТ выполнено 36 больным, МРТ — 3, КТ и МРТ — 6 (табл. 2). Данные КТ и МРТ интерпретировались в соответствии с системой стадирования University of Pittsburgh.

### Результаты

С целью выбора оптимального алгоритма лучевой диагностики для больных с местно-распространенным раком кожи наружного уха мы проанализировали случаи несоответствия стадий по системе University of Pittsburgh до и после операции. Основные причины таких несовпадений: интраоперационное выявление поражений компонентов среднего уха и лицевого нерва. В связи с этим мы рассчитали чувствительность, специфичность и точность для этих параметров (табл. 3).

**Таблица 3.** Эффективность компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке распространенности рака кожи наружного слухового прохода

**Table 3.** Performance characteristics of computed tomography and magnetic resonance imaging for the assessment of tumor spread in patients with skin cancer affecting the external auditory canal

| Поражение<br>Lesions                                     | Показатель<br>Parameter               | КТ<br>CT | МРТ<br>MRI |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------|------------|
| Поражение барабанной полости<br>Tympanic cavity affected | Точность, %<br>Accuracy, %            | 86,7     | 87,5       |
|                                                          | Чувствительность, %<br>Sensitivity, % | 76,5     | 87,5       |
|                                                          | Специфичность, %<br>Specificity, %    | 100      | —          |
| Поражение лицевого нерва<br>Facial nerve affected        | Точность, %<br>Accuracy, %            | 96,7     | 100        |
|                                                          | Чувствительность, %<br>Sensitivity, % | 87,5     | 100        |
|                                                          | Специфичность, %<br>Specificity, %    | 100      | 100        |

**Примечание.** КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

**Note.** CT — computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging.

В нашем исследовании больным, перенесшим хирургические вмешательства в различном объеме ( $n = 33$ ), выполнено всего 30 КТ-исследований (из них в 5 (16,7 %) случаях получен ложный результат) и 8 МРТ-исследований (из них в 1 (12,5 %) случае получен ложный результат). Точность методов была сопоставима.

С помощью однофакторного регрессионного анализа по Коксу мы оценили прогностическую значи-

мость распространенности опухолевого процесса по системе University of Pittsburgh в клинической и патоморфологической классификациях. По результатам наших исследований, стадия, определенная по этой системе, как в клинической, так и в патоморфологической классификациях, влияет на прогноз в отношении всех видов выживаемости: с учетом данных до операции (сT1–4) (для безрецидивной выживаемости — отношение рисков (ОР) 4,76, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,93–11,73,  $p = 0,00069$ ; для опухоль-специфической выживаемости — ОР 4,25, 95 % ДИ 1,74–10,39,  $p = 0,0015$ ; для общей выживаемости — ОР 1,96, 95 % ДИ 1,07–3,58,  $p = 0,029$ ); с учетом патоморфологической классификации (pT1–4) (для безрецидивной выживаемости — ОР 8,32, 95 % ДИ 2,49–27,84,  $p = 0,00058$ ; для опухоль-специфической выживаемости — ОР 7,26, 95 % ДИ 2,21–23,8,  $p = 0,0011$ ; для общей выживаемости — ОР 2,09, 95 % ДИ 1,06–4,11,  $p = 0,033$ ).

В связи с тем, что система стадирования University of Pittsburgh, учитывающая КТ- и МРТ-признаки поражения височной кости и соседних анатомических структур, является фактором, достоверно влияющим на отдаленные результаты лечения, для получения более полной диагностической картины мы рекомендуем использовать и КТ-, и МРТ-исследование.

Мы проанализировали особенности рентгенологической семиотики у пациентов с опухолевым поражением пирамиды височной кости. Представляем клинические наблюдения, на наш взгляд, наиболее наглядно демонстрирующие рентгенологические критерии, которые должны учитываться при оценке возможности хирургического вмешательства, и на основе которых формулируются показания к операции.

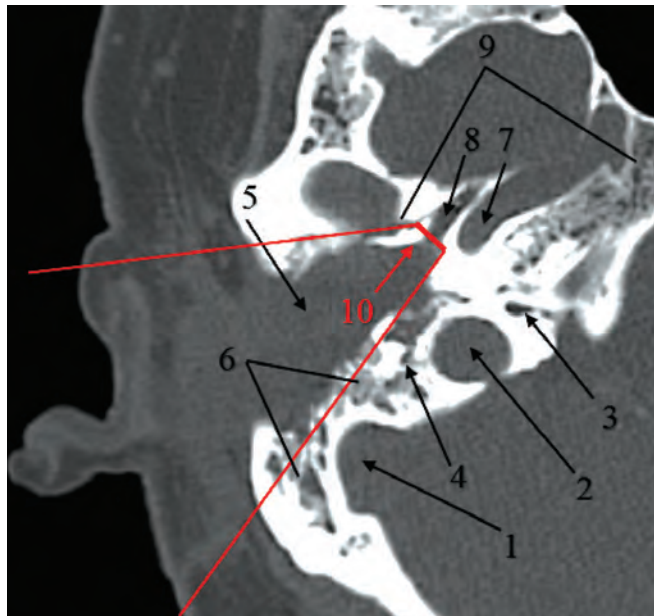
### Клиническое наблюдение 1

**Больная 3., 53 лет.** Направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в связи с продолженным ростом рака кожи наружного слухового прохода (стадия T3N0M0 по системе стадирования University of Pittsburgh). Ранее получила хирургическое и лучевое лечение по месту жительства.

**Из анамнеза:** в ноябре 2013 г. появились гнойные и сукровичные выделения из правого наружного слухового прохода. Лечилась у лор-врача по месту жительства по поводу наружного отита. В связи с неэффективностью консервативной терапии в декабре 2013 г. выполнено удаление опухоли наружного слухового прохода, гистологически — плоскоклеточный рак. Далее пациентка наблюдалась в онкологическом диспансере по месту жительства. Больной проведена дистанционная лучевая терапия до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр (закончена в мае 2014 г.). В связи с продолжением роста опухоли пациентка направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для консультации.

По данным КТ от 05.11.2014: в правом наружном слуховом проходе определяется мягкотканый субстрат

размерами  $2,4 \times 2,1$  см, заполняющий полость среднего уха (рис. 1). Кортикальный слой вдоль передней и задней стенок наружного слухового прохода узурирован. Барабанная полость заполнена опухолевым компонентом, слуховые



**Рис. 1.** Компьютерная томография больной 3. с раком кожи правого наружного слухового прохода. Состояние после комбинированного лечения по месту жительства: продолженный рост опухоли, T3N0M0 (University of Pittsburgh). 1 — сигмовидный синус, служащий ориентиром задней границы субтотальной резекции пирамиды височной кости; 2 — внутренняя яремная вена, луковица которой служит ориентиром нижней границы субтотальной резекции пирамиды височной кости; 3 — водопровод улитки; 4 — сосцевидная часть канала лицевого нерва (данных, подтверждающих костную деструкцию, нет); 5 — область барабанной полости, заполненная мягкотканым опухолевым компонентом (барабанная перепонка не видна); 6 — сосцевидный отросток, часть ячеек не определяется в связи с вовлечением в опухолевый процесс и костной деструкцией, в оставшихся ячейках — субстрат; 7 — каменистая часть внутренней сонной артерии, служащая ориентиром передней границы субтотальной резекции пирамиды височной кости; 8 — костное устье евстахиевой трубы; 9 — область верхушки пирамиды височной кости (рентгенологических признаков поражения нет); 10 — граница резекции, прилегающая к устью евстахиевой трубы. Красным цветом обозначены границы резекции

**Fig. 1.** Computed tomography images of patient Z. with skin cancer affecting the right external auditory canal after combination treatment conducted at the place of residence: continuous tumor growth, T3N0M0 (University of Pittsburgh staging system). 1 — sigmoid sinus that serves as a reference point to identify the posterior margin after subtotal resection of the petrous part of the temporal bone; 2 — internal jugular vein, the bulb of which serves as a reference point to identify the inferior margin after subtotal resection of the petrous part of the temporal bone; 3 — cochlear aqueduct; 4 — mastoid segment of the facial nerve canal (no evidence of bone destruction); 5 — area of the tympanic cavity is occupied by soft tumor tissue (the tympanic membrane is not visible); 6 — mastoid process; part of the cells cannot be visualized due to their involvement in tumor growth and bone destruction; substrate can be seen in the remaining cells; 7 — petrous segment of the internal carotid artery that serves as a reference point to identify the anterior margin after subtotal resection of the petrous part of the temporal bone; 8 — tympanic opening of the auditory tube; 9 — upper part of the petrous part of the temporal bone (no radiological signs of lesions); 10 — resection margin adjacent to the opening of the auditory tube. Resection margins are indicated by red

косточки при этом не визуализируются. Ячейки сосцевидного отростка справа безвоздушны, с нарушением нормальной аэрации. Каменистая часть внутренней сонной артерии интактна. Евстахиева труба в опухолевый процесс не вовлечена, ее стенки в составе костной части (ближайшей к среднему уху) не узурированы.

С учетом распространенности опухолевого процесса (см. рис. 1) с вовлечением барабанной полости и поражением ячеек сосцевидного отростка больной было выполнено хирургическое вмешательство в объеме субтотальной резекции пирамиды височной кости с удалением части сосцевидных ячеек до границы с костной бороздой сигмовидного синуса. В данном случае отсутствие поражения сигмовидного синуса и канала лицевого нерва на всем протяжении является прогностически благоприятным рентгенологическим критерием. Противопоказаний к оперативному вмешательству в виде костной деструкции верхушки пирамиды и канала внутренней сонной артерии не было отмечено.

## Клиническое наблюдение 2

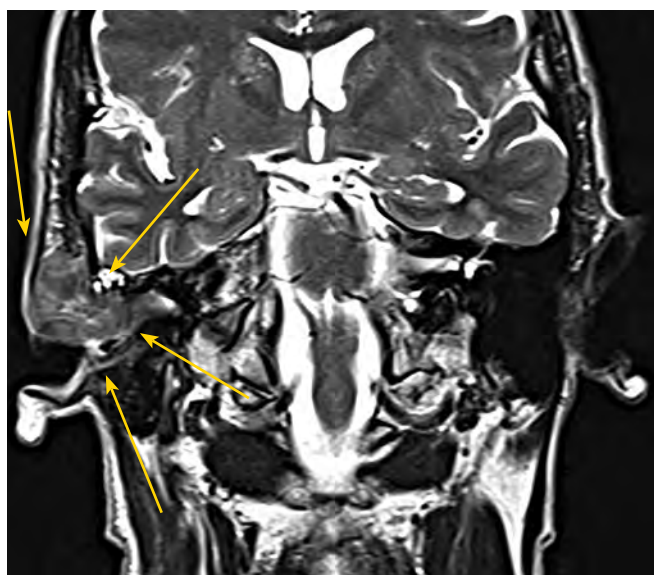
**Больной А.,** 73 лет, обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в связи с распространенным рецидивом рака кожи правой ушной раковины (T4N0M0 по системе стадирования University of Pittsburgh).

Из анамнеза: в декабре 2008 г. появилось язвенное опухолевое образование на коже правой ушной раковины с распространением на кожу височной области. В онкологическом диспансере по месту жительства диагностирован базальноклеточный рак, по поводу чего в марте — апреле 2009 г. пациент получил курс лучевой терапии до СОД 50 Гр с положительным эффектом. В 2010 г. в онкологическом диспансере по месту жительства диагностирован рецидив опухоли с распространением на правую околоушную слюнную железу. 6 декабря 2010 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено хирургическое вмешательство в объеме субтотальной резекции правой околоушной слюнной железы, фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи справа. В мае 2011 г. при контрольном осмотре диагностирован рецидив (рис. 2). С 13.05.2011 по 23.06.2011 больной получил по месту жительства 2 курса полихимиотерапии по схеме TPF, а с 27.05.2011 по 08.07.2011 — паллиативный курс протонной лучевой терапии до СОД 42 Гр.

По данным КТ от 26.10.2011: остаточная опухоль в мягких тканях околоушной области тесно прилежит к сосцевидному отростку правой височной кости с деструкцией ее коркового слоя на участке  $2,6 \times 1,0$  см (рис. 3). Деструкция распространяется также на большое крыло основной кости, височно-нижнечелюстной сустав и начальные отделы скуловой дуги. Отмечено распространение опухоли в наружный слуховой проход. Эрозивное поражение кости более четко выявляется в аксиальной проекции.

Спустя 1,5 мес после хирургического лечения больному выполнено контрольное КТ-исследование (рис. 4).



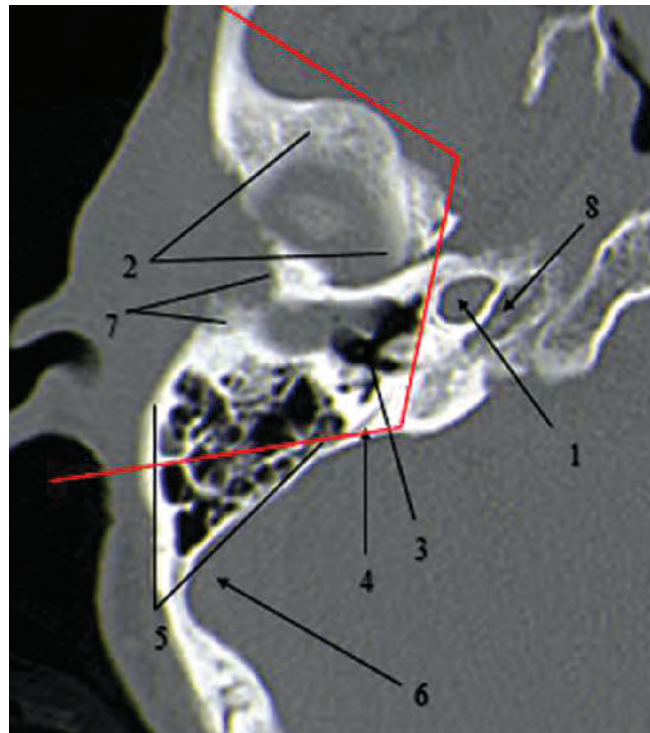


**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография больного А. с раком кожи правой височной области от 04.05.2011. Состояние после лучевой терапии (2009) и хирургического лечения (2010). Рецидив. T4N0M0 по системе стадирования University of Pittsburgh

Fig. 2. Magnetic resonance images of patient A. with skin cancer affecting the right temporal region dated 04.05.2011. Condition after radiotherapy (2009) and surgery (2010). Relapse. T4N0M0 (University of Pittsburgh staging system)

### Обсуждение

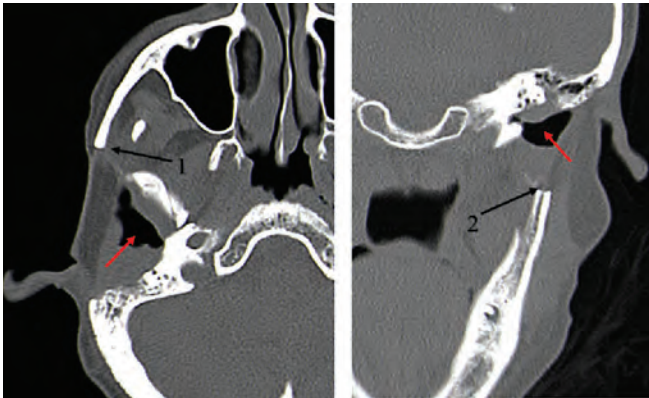
При анализе результатов КТ- и МРТ-исследований у больных со злокачественными опухолями, локализованными в структурах уха, следует обращать внимание на следующие аспекты:



**Рис. 3.** Компьютерная томография больного А. с раком кожи правой височной области T4N0M0 (University of Pittsburgh) от 26.10.2011. Остаточная опухоль после ранее проведенного химиолучевого лечения. 1 — канал внутренней сонной артерии, костные контуры четкие, признаков деструкции нет; 2 — нижнечелюстная ямка, определяется стертость контура, что говорит о рентгенологических признаках костной деструкции; 3 — полость среднего уха, аэрация барабанной полости не нарушена, костные структуры среднего уха визуализируются; 4 — задний полукружный канал; 5 — сосцевидный отросток, ячейки контурируются полностью, их пневматизация не нарушена; 6 — сигмовидный синус; 7 — область наружного слухового прохода, определяется стертость контура слухового канала; 8 — область верхушки пирамиды, признаков костной деструкции нет. Красной линией обозначены границы субтотальной резекции пирамиды височной кости. Операция сопровождалась резекцией скуловой дуги, суставного отростка нижней челюсти, части ячеек сосцевидного отростка с включением барабанно-сосцевидной части канала лицевого нерва

Fig. 3. Computed tomography images of patient A. with T4N0M0 (University of Pittsburgh staging system) skin cancer affecting the right temporal region dated 26.10.2011. Residual tumor after previous chemoradiotherapy. 1 — internal carotid artery canal, clear bone contours, no signs of destruction; 2 — mandibular fossa; the contour is vague, which is a radiological sign of bone destruction; 3 — middle ear, normal aeration of the tympanic cavity, bony structures of the middle ear are visualized; 4 — posterior semicircular canal; 5 — mastoid process, wells have clear contours and have normal pneumatization; 6 — sigmoid sinus; 7 — external auditory canal, contours are vague; 8 — upper part of the petrous part of the temporal bone, no signs of bone destruction. Red line indicates the margins after subtotal resection of the petrous part of the temporal bone. The surgery also included resection of the zygomatic arch, articular process of the mandibula, some cells of the mastoid process with the inclusion of the temporomastoid portion of the facial nerve canal

- наличие участков узурации вдоль костных стенок наружного слухового прохода;
- наличие участков узурации коркового слоя слухового прохода и нарушения пневматизации ячеек сосцевидного отростка, которые определяются не



**Рис. 4.** Компьютерная томография (контроль) больного А. с раком кожи правой височной области от 01.02.2012. Состояние после хирургического лечения 13.12.2011 в объеме субтотальной резекции пирамиды височной кости справа, резекции суставного отростка нижней челюсти, ушной раковины, мягких тканей околоушной области. 1 — скуловая дуга, часть ее резецирована; 2 — ветвь нижней челюсти, частично резецирована, на снимке выглядит прерывистой. Красной стрелкой обозначена послеоперационная полость. Деструкции костных структур латерального отдела основания черепа не выявлено. Данных в пользу рецидива нет. Область послеоперационного дефекта занимает кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы

**Fig. 4.** Follow-up computed tomography images of patient A. with skin cancer affecting the right temporal region dated 01.02.2012. The surgery was performed on 13.12.2011 and included subtotal resection of the pyramid of the temporal bone on the right, resection of the articular process of the lower jaw, the auricle, and the soft tissues of the parotid region. 1 — zygomatic arch, part of it has been resected; 2 — mandibular ramus is partially resected and appears intermittent on the scan. Red arrow indicates the postoperative cavity. No destruction of bone structures of the lateral skull base. No evidence of relapse. The area of postoperative defect is covered by the musculocutaneous flap with the inclusion of the pectoralis major muscle

полностью, в сочетании с нарушением структуры трабекул;

- наличие объемного образования в барабанной полости, имеющего плотность мягких тканей.

Опухоль имеет пониженную интенсивность сигнала на T1-взвешенном изображении при МРТ; его умеренное усиление отмечается после введения гадолиния. Дифференциальную диагностику следует проводить с холестеариновой гранулемой, при которой отсутствует нарушение трабекулярной структуры [8], отмечается высокая интенсивность сигнала на T1- и T2-взвешенном

изображении при МРТ; после введения контраста усиление отсутствует.

Большое значение имеет оценка поражения лицевого нерва в его канале. Наличие деструкции или объемного образования во внутреннем слуховом проходе, пирамиде височной кости, распространение опухолевого процесса на околоушную слюнную железу по данным КТ позволяют лишь косвенно судить о возможном поражении лицевого нерва. Разрушение и расширение шилососцевидного отверстия, уменьшение объема жировой клетчатки в костном канале являются значимыми признаками периневрального распространения опухоли. Требуется оценка и выявление очагов деструкции в виде стертости контура на всем протяжении костного канала лицевого нерва в его лабиринтной (пирамидной), барабанной и сосцевидной частях.

Однако вышеуказанные изменения не всегда удается однозначно определить в ходе КТ-исследования. В этом случае требуется провести МРТ-диагностику. Поражение лицевого нерва после введения гадолиния при МРТ визуализируется как выраженное усиление в наружном колене лицевого нерва или его сосцевидной части.

### Заключение

Распространенность опухолевого процесса при раке кожи наружного слухового прохода в соответствии с системой University of Pittsburgh, учитывающей КТ- и МРТ-признаки поражения височной кости и соседних анатомических структур, — фактор, достоверно влияющий на отдаленные результаты лечения. В связи с этим КТ и МРТ являются обязательными методами лучевой диагностики таких больных.

Для опухолей, поражающих структуры среднего уха, ячейки сосцевидного отростка и канал лицевого нерва (стадии T3 и T4 по системе University of Pittsburgh), требуется более агрессивная хирургическая тактика в виде субтотальной резекции височной кости. Костная деструкция верхушки пирамиды по данным КТ, а также признаки вовлечения в опухолевый процесс твердой мозговой оболочки по данным МРТ, на наш взгляд, служат противопоказаниями к операции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Lovin B.D., Gidley P.W. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: a current review. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2019;4(6):684–92. DOI: 10.1002/lio2.330.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: клиническое руководство. 5-е изд. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с. [Paches A.I. Head and neck tumors: clinical guidelines. 5<sup>th</sup> edn. M.: Practical medicine, 2013. 478 p. (In Russ.).]
4. Мудунов А.М., Бадалян А.Г. Хирургическое лечение местно-распространенного рецидивного рака кожи наружного уха. Случай из практики. *Опухоли головы и шеи* 2013;3:43–6. [Mudunov A.M., Badalyan A.G. Surgical treatment of locally advanced recurrent skin cancer of the outer ear. A case from

- the practice. Opuholi golovy i shei = Head and neck tumors 2013;3:43–6. (In Russ.)).
5. Петрова Л.Г. Лучевая диагностика опухолей височной кости. Новости лучевой диагностики 2002;1:28–9. [Petrova L.G. Radiation diagnosis of tumors of the temporal bone. Novosti luchevoj diagnostiki = Radiology Diagnostics News 2002;1:28–9. (In Russ.)].
6. 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.
7. Zhiue W., Meizhu Z., Shuang X. The contribution of CT and MRI in staging, treatment planning and prognosis prediction of malignant tumors of external auditory canal. Clin Imaging 2016;40(6):1262–8. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.08.020.
8. Меддер У., Конен М., Андерсен К. и др. Лучевая диагностика. Голова и шея. Пер. с англ. М., 2010. 303 с. [Medder W., Konen M., Andersen K. et al. Radiation diagnostics. Head and neck. Transl. from English. М., 2010. 303 p. (In Russ.)].

**Вклад авторов**

Е.Г. Хазарова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Е.Л. Дронова: получение данных для анализа, экспертная оценка данных, научное редактирование текста статьи, научное консультирование.

**Authors' contribution**

E.G. Khazarova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewed relevant publications, article writing; E.L. Dronova: obtaining data for analysis, expert evaluation of data, scientific editing of the article, performed scientific consulting.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.Г. Хазарова / E.G. Khazarova: <https://orcid.org/0000-0002-6633-0892>

Е.Л. Дронова / E.L. Dronova: <https://orcid.org/0000-0002-8404-0311>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Competing interests. The authors declare no competing interests.

**Соблюдение правил биоэтики и 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.

**Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.**

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.04.2021. Принята к публикации: 24.05.2021.

Article submitted: 23.04.2021. Accepted for publication: 24.05.2021.



# Микрохирургическая реконструкция верхней челюсти после ограниченных резекций по поводу злокачественных опухолей

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

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

**Контакты:** Михаил Викторович Болотин [bolotin1980@mail.ru](mailto:bolotin1980@mail.ru)

**Введение.** Частичная максиллэктомия подразумевает резекцию 1 или 2 стенок верхней челюсти, чаще всего медиальной и передней. Основные задачи реконструкции: создание адекватной опоры для глазного яблока; изоляция орбиты от полости носа и носоглотки, переднего основания черепа; адекватная симметрия; хороший эстетический результат.

**Материалы и методы.** За период с 2014 по 2020 г. под нашим наблюдением находились 13 пациентов. В 9 (69 %) случаях дефект имел комбинированный характер и включал в себя нижнеглазничную, переднюю и медиальную стенки верхней челюсти (класс V по классификации Brown–Shaw, 2010), а также кожу щечной и скуловой областей, в 1 случае – в сочетании с нижним веком. В 4 (31 %) случаях имелся изолированный дефект нижнеглазничной, передней и медиальной стенок верхней челюсти (класс V по классификации Brown–Shaw, 2010). Предоперационное компьютерное 3D-моделирование было выполнено у 12 пациентов. В зависимости от площади резекции передней стенки гайморовой пазухи нами были выделены 2 группы дефектов: 1-я группа – половинные дефекты верхней челюсти (5 пациентов; 41–60 % от общей площади); 2-я группа – ограниченные дефекты верхней челюсти (7 пациентов; 25–40 % от общей площади).

Для реконструкции в 5 случаях использован кожно-мышечный лоскут: переднебоковой бедренный – 4 (31 %) наблюдения, торакодорсальный – 1 (8 %) наблюдение. У 8 пациентов применен лучевой кожно-фасциальный лоскут. Реконструкция нижнеглазничной стенки осуществлялась при помощи индивидуального титанового сетчатого имплантата.

**Результаты.** У всех больных 1-й группы после реконструкции переднебоковым бедренным и торакодорсальным лоскутом (4 пациента) получен удовлетворительный эстетический результат. У 1 пациента после реконструкции лучевым кожно-фасциальным лоскутом эстетический результат был неудовлетворительным – прорезывание индивидуального сетчатого имплантата с формированием риностомы. При оценке положения глазного яблока симметрия достигнута у 4 (80 %) больных после реконструкции переднебоковым бедренным (3 пациента) и торакодорсальным (1 пациент) лоскутом. Во 2-й группе при анализе эстетических результатов у 5 (72 %) пациентов получен отличный, у 2 (28 %) – удовлетворительный результат. При оценке положения глазного яблока симметрия достигнута у 5 (72 %) больных, у 2 (28 %) пациентов отмечен эктропион нижнего века.

**Заключение.** В случае протяженных по площади дефектов (41–60 % от общей площади передней стенки гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти) методом выбора является кожно-мышечный переднебоковой бедренный лоскут, а в случае небольших (25–40 % от общей площади передней стенки гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти) – лучевой кожно-фасциальный лоскут. Подобная тактика позволяет получить отличные эстетические и функциональные результаты у 75 % больных.

**Ключевые слова:** микрохирургия, переднебоковой бедренный лоскут, лучевой кожно-фасциальный лоскут, резекция верхней челюсти, онкология, предоперационное компьютерное моделирование

**Для цитирования:** Болотин М.В., Соболевский В.Ю., Ахундов А.А. и др. Микрохирургическая реконструкция верхней челюсти после ограниченных резекций по поводу злокачественных опухолей. Опухоли головы и шеи 2021;11(2): 18–24. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-18-24.

## Microsurgical reconstruction of maxillary defects after limited resections for malignant tumors

*M. V. Bolotin, V. Yu. Sobolevskiy, A. A. Akhundov, I. M. Gelfand, S. V. Sapromadze*

*N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia*

**Contacts:** Mikhail Viktorovich Bolotin [bolotin1980@mail.ru](mailto:bolotin1980@mail.ru)

**Introduction.** Partial maxillectomy involves resection of 1 or 2 walls of the upper jaw, usually medial and anterior ones. The main purposes of reconstruction include the formation of an adequate support for the eyeball; isolation of the orbit from the nasal cavity, nasopharynx, and anterior skull base; normal symmetry; good aesthetic result.

**Materials and methods.** Between 2014 and 2020, we followed up 13 patients. Nine of them (69 %) had combined defects involving the inferior orbital, anterior, and medial walls of the maxilla (class V according to the Brown–Shaw classification, 2010), as well as skin on the buccal and zygomatic areas; 1 patient also had lower eyelid affected. Four individuals (31 %) had isolated defects involving the inferior orbital, anterior, and medial walls of the maxilla (class V according to the Brown–Shaw classification, 2010). Twelve patients have undergone preoperative 3D-computer simulation. We divided patients into 2 groups according to the size of their defects and resection areas in the anterior wall of the maxillary sinus. Group 1 included 5 patients with partial maxillary defects (involving 25–40 % of the total area), whereas Group 2 comprised 7 patients with limited maxillary defects (involving 25–40 % of the total area).

Five patients have undergone reconstructive surgeries with fasciocutaneous flaps, including anterolateral thigh flaps used in 4 individuals (31 %) and thoracodorsal flap used in 1 individual (8 %). Eight patients had their defects repaired using radial fasciocutaneous flaps. The inferior orbital wall was reconstructed using an individual titanium mesh implant.

**Results.** All patients from Group 1 after defect repair with anterolateral thigh flaps and thoracodorsal flaps (4 individuals) had satisfactory aesthetic result. One patient had an unsatisfactory aesthetic result after reconstruction with a radial fasciocutaneous flap due to mesh implant protrusion and formation of an opening in the nasal cavity. The assessment of the eyeball position demonstrated that symmetry was achieved in 4 patients (80 %) after reconstruction using anterolateral thigh flaps (3 patients) and thoracodorsal flap (1 patient). Five patients from Group 2 (72 %) had excellent results, while 2 patients (28 %) had satisfactory results. The assessment of the eyeball position demonstrated that symmetry was achieved in 5 patients (70 %); two participants (28 %) had lower eyelid ectropion.

**Conclusion.** Patients with large maxillary defects (involving 41–60 % of the total area of the anterior wall of the maxillary sinus and the alveolar process of the maxilla) should undergo reconstructive surgeries with fasciocutaneous anterolateral thigh flaps. In case of relatively small defects (involving 25–40 % of the total area of the anterior wall of the maxillary sinus and the alveolar process of the maxilla) the best option is defect repair with radial fasciocutaneous flaps. Such strategy ensures excellent aesthetic and functional results in 75 % of patients.

**Key words:** microsurgery, anterolateral thigh flap, radial fasciocutaneous flap, maxillary resection, oncology, preoperative computer simulation

**For citation:** Bolotin M.V., Sobolevskiy V.Yu., Akhundov A.A. et al. Microsurgical reconstruction of maxillary defects after limited resections for malignant tumors. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(2):18–24. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-18-24.

### Введение

Частичная максиллэктомия подразумевает резекцию 1 или 2 стенок верхней челюсти, чаще всего медиальной и передней. Твердое небо и нижнеглазничная стенка остаются интактными. Нередко в блок удаляемых тканей включаются мягкие ткани, кожа щеки, верхней губы, носа, нижнего века. Как правило, это дефекты, небольшие по объему резецируемых тканей, но достаточно протяженные по площади.

Основные задачи реконструкции:

- создание адекватной опоры для глазного яблока с целью предотвращения его смещения вниз и развития диплопии;
- изоляция орбиты от полости носа и носоглотки, переднего основания черепа для предотвращения

развития восходящей инфекции, особенно в случае проведения послеоперационной лучевой терапии; — адекватная симметрия и хороший эстетический результат.

Для реконструкции необходим тонкий пластичный лоскут с большой кожной площадкой. По мнению М. Cordeiro и соавт., идеальным в этой ситуации является лучевой кожно-фасциальный лоскут. Кожная площадка при этом формируется в виде дубликатуры. Одна ее сторона ротируется в полость носа, а другая используется для реконструкции мягкотканного дефекта. Авторы приводят свой опыт наблюдения за 13 пациентами после частичной максиллэктомии [1]. В 7 случаях был использован лучевой кожно-фасциальный лоскут, в 6 — кожно-мышечный лоскут с включением прямых

мышц живота. Отличный эстетический результат получен в 6 случаях, хороший — в 5, удовлетворительный — в 1. С 1 больным контакт утрачен. Среди основных преимуществ лучевого лоскута авторы отмечают его тонкость и пластичность, возможность одновременного забора, наличие длинной сосудистой ножки. Ряд исследователей предлагают включать в состав лоскута фрагмент лучевой кости, который используется для восстановления передней стенки гайморовой пазухи и препятствует дальнейшей рубцовой деформации мягких тканей этой области. После забора костно-кожного лоскута конечность должна быть иммобилизована на 6 нед. Однако, несмотря на стабильную фиксацию пластинами [2], достаточно часто встречаются переломы. В ходе опытов с большеберцовой костью у овец N.V. Meland и соавт. обнаружили, что механическая прочность кости значительно снижается даже при заборе небольшой части кортикального слоя [3]. N.S. Nigamjan и соавт. описали методику реконструкции щеки с участием сухожилия *m. palmaris longus*, позволяющую поднимать денервированный угол рта. Реконструкция губы стала возможна благодаря включению в состав лоскута сегмента *m. brachioradialis* с последующей реиннервацией ветвью лицевого нерва и подшиванием к краю *m. orbicularis oculi* [4, 5].

В случае большого мягкотканного дефекта, когда кожной площадки лучевого лоскута недостаточно, в качестве альтернативы может быть использован окололопаточный лоскут, ось которого идет параллельно латеральному краю лопатки и может достигать 25–30 см в длину [6–11]. Кожа окололопаточной области в большинстве случаев лишена волосяного покрова, а по цвету и текстуре близка к коже лица. Подкожно-жировая клетчатка достаточно тонкая, а первичное закрытие раны возможно при ширине кожной площадки до 8–10 см. Включение в состав лоскута угла или латерального края лопатки позволяет восстановить утраченную переднюю стенку гайморовой пазухи. Главным недостатком окололопаточного лоскута является невозможность забора одновременно с вмешательством на первичном очаге, что существенно удлиняет время операции [12, 13].

### Материалы и методы

В период с 2014 по 2020 г. под нашим наблюдением находились 13 пациентов в возрасте 31–63 лет (средний возраст — 50 лет). Оперативное вмешательство по поводу первичного опухолевого процесса выполнено 5 (38 %) больным, по поводу рецидива после проведенного комбинированного или химиолучевого лечения — 8 (62 %).

У 9 (69 %) пациентов дефект носил комбинированный характер и включал в себя нижнеглазничную, переднюю и медиальную стенки верхней челюсти (класс V по классификации Brown—Shaw, 2010), а также кожу щечной

и скуловой области, в 1 случае — в сочетании с нижним веком (рис. 1, 2).

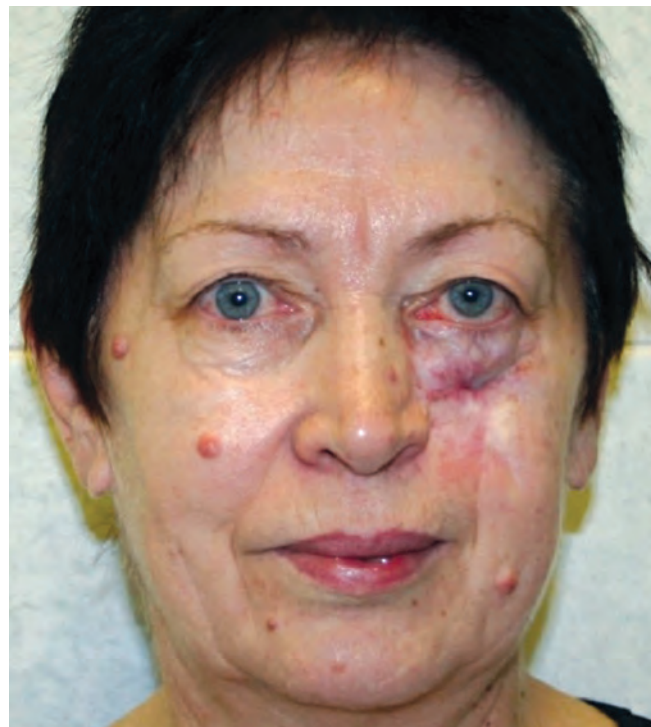


Рис. 1. Базально-клеточный рак кожи левой щеки. Внешний вид пациентки после комбинированного лечения. Рецидив

Fig. 1. Basal cell carcinoma of the left cheek. Patient's appearance after comprehensive treatment. Relapse



Рис. 2. Общий вид дефекта. Выполнена резекция кожи щеки, нижнего века, передней, нижнеглазничной, медиальной стенок верхней челюсти

Fig. 2. Postoperative defect. The patient has undergone surgical resection of skin of the cheek, lower eyelid, as well as anterior, inferior orbital, and medial walls of the maxilla



В 4 (31 %) наблюдениях имелся изолированный дефект нижнеглазничной, передней и медиальной стенок верхней челюсти (класс V по классификации Brown—Shaw, 2010).

Для реконструкции в 5 случаях был использован кожно-мышечный лоскут (переднебоковой бедренный лоскут — anterolateral thigh flap (ALTF) — у 4 (31 %) пациентов, торакодорсальный — у 1 (8 %) пациента), при этом кожная порция лоскута применена для реконструкции дефекта кожи, а мышечная — для тампонады полости, образующейся после резекции верхней челюсти, изоляции орбиты от полости носа и носоглотки.

У 8 (61 %) пациентов для реконструкции был использован лучевой кожно-фасциальный лоскут. Реконструкция нижнеглазничной стенки осуществлялась при помощи титанового сетчатого имплантата, изготовленного по технологии послойного сплавления мелкодисперсного металлического порошка с учетом антропометрических данных, полученных на основании предоперационного обследования (компьютерной томографии), и точно повторяющего анатомические особенности и геометрию резецируемого фрагмента (рис. 3).

Лучевой лоскут при этом формировался в виде дубликатуры с 1 кожной площадкой, одна сторона которой была ротирована в полость носа, а другая использовалась для реконструкции дефекта кожных покровов. Такая компоновка позволяет изолировать полость орбиты и титановую пластину от инфицированной полости носа и носоглотки (табл. 1).

Предоперационное компьютерное 3D-моделирование было выполнено у 12 пациентов. Объем дефекта варьировал от 60,3 до 64,1 см<sup>3</sup> и в среднем составил 62,31 см<sup>3</sup>. Одной из ключевых структур, реконструкция которой влияет на непосредственный и отдаленный функцио-

нальный и эстетический результаты после частичной максиллэктомии, служит передняя стенка гайморовой пазухи. Эта структура является опорной, определяет симметрию лица и препятствует рубцовой деформации. В зависимости от площади резекции передней стенки гайморовой пазухи нами были выделены 2 группы дефектов.

В 1-ю группу вошли половинные дефекты верхней челюсти (5 пациентов) (рис. 4).

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов и методов реконструкции дефектов после частичной максиллэктомии (n = 13)

**Table 1.** General characteristics of patients and reconstruction techniques after partial maxillectomy (n = 13)

| Показатель<br>Parameter                                                       | Число пациентов, абс. (%)<br>Number of patients, abs. (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Пол:<br>Gender:                                                               |                                                           |
| мужчины<br>male                                                               | 6 (47)                                                    |
| женщины<br>female                                                             | 7 (53)                                                    |
| Стадия:<br>Stage:                                                             |                                                           |
| T2                                                                            | 2 (15)                                                    |
| T3                                                                            | 2 (15)                                                    |
| Рецидивы<br>Relapses                                                          | 8 (62)                                                    |
| Доброкачественная опухоль<br>Benign tumor                                     | 1 (8)                                                     |
| Дефект:<br>Defect:                                                            |                                                           |
| изолированный дефект<br>верхней челюсти<br>isolated maxillary defect          | 4 (31)                                                    |
| комбинированный: верхняя<br>челюсть + кожа<br>combined defect: maxilla + skin | 9 (69)                                                    |
| Лоскут:<br>Flap:                                                              |                                                           |
| переднебоковой бедренный<br>anterolateral thigh                               | 4 (31)                                                    |
| торакодорсальный<br>thoracodorsal                                             | 1 (8)                                                     |
| лучевой кожно-фасциальный<br>radial fasciocutaneous                           | 8 (61)                                                    |



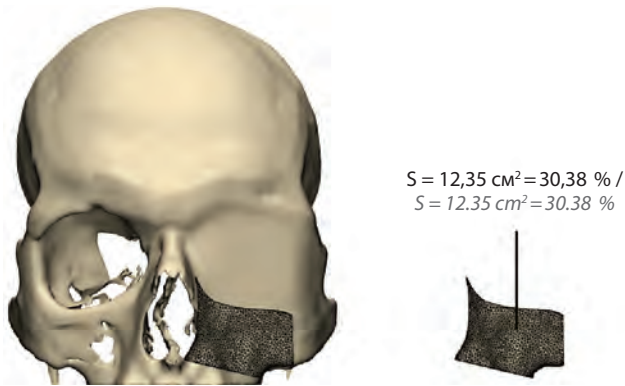
**Рис. 3.** Реконструкция нижнеглазничной стенки при помощи индивидуального титанового сетчатого имплантата

**Fig. 3.** The inferior orbital wall has been reconstructed using an individual titanium mesh implant

Площадь резекции передней стенки верхней челюсти варьировала от 10,3 до 13,2 см<sup>2</sup> (в среднем — 12,35 см<sup>2</sup>) и составила от 30 до 60 % от общей площади. Для реконструкции в 3 (66 %) случаях использован кожно-мышечный ALTF, в 1 (17 %) — кожно-фасциальный лучевой и в 1 (17 %) — кожно-мышечный торакодорсальный лоскут.

Во 2-ю группу вошли ограниченные дефекты верхней челюсти (7 пациентов). Площадь резекции





**Рис. 4.** Половинный дефект левой верхней челюсти. Площадь дефекта передней стенки гайморовой пазухи — 12,35 см². *S* — среднее значение площади резекции

**Fig. 4.** Partial defect of the left maxilla. The size of the defect in the anterior wall of the maxillary sinus is 12.35 cm². *S* — the average value of the resection area

передней стенки верхней челюсти варьировала от 5,8 до 9,2 см² (в среднем — 7,6 см²) и составила от 25 до 40 % от общей площади (рис. 5).

Для реконструкции дефектов 2-й группы (25–40 % площади передней стенки гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти) во всех наблюдениях (7 пациентов) был использован лучевой кожно-фасциальный лоскут (табл. 2).

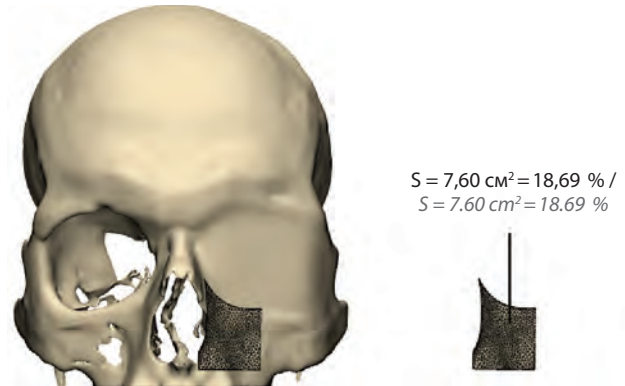
## Результаты

Оценка результатов лечения проводилась через 6 мес после оперативного лечения (табл. 3).

**Таблица 2.** Сравнительный анализ методов реконструкции в зависимости от площади дефекта передней стенки гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти

**Table 2.** Comparison of reconstructive techniques depending on the size of defects in the anterior wall of the maxillary sinus and alveolar process of the maxilla

| Лоскут<br>Flap                                      | Число пациентов, абс. (%) в зависимости от площади дефекта<br>Number of patients, abs. (%) depending on the defect area |         | Всего, абс. (%)<br>Total, abs. (%) |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------|
|                                                     | 25–40 %                                                                                                                 | 41–60 % |                                    |
| Лучевой кожно-фасциальный<br>Radial fasciocutaneous | 7 (100)                                                                                                                 | 1 (20)  | 8 (67)                             |
| Переднебоковой бедренный<br>Anterolateral thigh     | 0                                                                                                                       | 3 (60)  | 3 (25)                             |
| Торакодорсальный<br>Thoracodorsal                   | 0                                                                                                                       | 1 (20)  | 1 (8)                              |
| <i>Всего</i><br><i>Total</i>                        | 7                                                                                                                       | 5       | 12                                 |



**Рис. 5.** Ограниченный дефект левой верхней челюсти. Площадь дефекта передней стенки гайморовой пазухи — 7,60 см². *S* — среднее значение площади резекции

**Fig. 5.** Limited defect of the left maxilla. The size of the defect in the anterior wall of the maxillary sinus is 7.60 cm². *S* — the average value of the resection area

**Таблица 3.** Сравнительный анализ методов реконструкции, функциональных и эстетических результатов в зависимости от площади дефекта передней стенки гайморовой пазухи, альвеолярного отростка верхней челюсти

**Table 3.** Comparison of reconstructive techniques, functional and aesthetic results depending on the size of defects in the anterior wall of the maxillary sinus, alveolar process of the maxilla

| Результаты<br>Results                           | Число пациентов, абс. (%) в зависимости от площади дефекта<br>Number of patients, abs. (%) depending on the defect area |         | Всего, абс. (%)<br>Total, abs. (%) |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------|
|                                                 | 25–40 %                                                                                                                 | 41–60 % |                                    |
| Эстетический результат:<br>Aesthetic result:    |                                                                                                                         |         |                                    |
| отличный<br>excellent                           | 5 (72)                                                                                                                  | 0       | 5 (42)                             |
| удовлетворительный<br>satisfactory              | 2 (28)                                                                                                                  | 4 (20)  | 6 (50)                             |
| неудовлетворительный<br>unsatisfactory          | 0                                                                                                                       | 1 (20)  | 1 (8)                              |
| Положение глазного яблока:<br>Eyeball position: |                                                                                                                         |         |                                    |
| симметричное<br>symmetric                       | 5 (72)                                                                                                                  | 4 (80)  | 9 (75)                             |
| диплопия<br>diplopia                            | 0                                                                                                                       | 1 (20)  | 1 (8)                              |
| энофтальм<br>enophthalmos                       | 0                                                                                                                       | 0       | 0                                  |
| эктропион<br>lower eyelid ectropion             | 2 (28)                                                                                                                  | 0       | 2 (17)                             |
| <i>Всего</i><br><i>Total</i>                    | 7                                                                                                                       | 5       | 12                                 |



Рис. 6. Внешний вид пациентки после оперативного лечения: а — спустя 3,5 мес; б — спустя 2 года

Fig. 6. Patient's appearance after surgical treatment: a — after 3.5 months; b — after 2 years

Оценка эстетического результата осуществлялась путем сравнения до- (до появления опухолевой деформации) и послеоперационных фотографий и согласно опроснику European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module (EORTC QLQ-H&N35).

В зависимости от полученных результатов мы выделили 3 основные группы:

- отличный результат: разница в оцениваемых параметрах на до- и послеоперационных фотографиях не более 5 %; полное соответствие цвета и текстуры кожи;
- удовлетворительный результат: разница в оцениваемых параметрах на до- и послеоперационных фотографиях 6–10 %; несоответствие по цвету и текстуре кожи лоскута;
- неудовлетворительный результат: грубые деформации средней зоны лица (риностома, эктропион нижнего века, избыточность лоскута или грубая рубцовая деформация), требующие хирургической коррекции.

**Первая группа — половинные дефекты верхней челюсти (41–60 % от общей площади передней стенки гайморовой пазухи; 5 пациентов).** При анализе эстетического результата у всех больных после реконструкции ALTF и торакодорсальным лоскутом (4 пациента) получен удовлетворительный эстетический результат. Основной жалобой было несоответствие кожи лоскута и лица по цвету и текстуре и избыточность лоскута. У 1 пациента с рецидивом после ранее проведенной лучевой

терапии эстетический результат реконструкции лучевым кожно-фасциальным лоскутом был неудовлетворительный — прорезывание индивидуального сетчатого имплантата с формированием риностомы. Больному потребовалось повторное оперативное вмешательство с удалением имплантата и пластикой дефекта перемещенными лоскутами. При оценке положения глазного яблока симметрия достигнута у 4 (80 %) больных после реконструкции ALTF (3 случая) и торакодорсальным лоскутом (1 случай). У 1 (20 %) пациента после реконструкции лучевым кожно-фасциальным лоскутом отмечена диплопия.

**Вторая группа — ограниченные дефекты верхней челюсти (25–40 % площади передней стенки гайморовой пазухи; 7 пациентов).** Для реконструкции во всех случаях (7 пациентов) использован лучевой кожно-фасциальный лоскут. При анализе эстетического результата у 5 (72 %) больных получен отличный (рис. 6), у 2 (28 %) — удовлетворительный результат. Симметрия глазного яблока достигнута у 5 (72 %) пациентов, эктропион нижнего века отмечен у 2 (28 %) больных (см. табл. 3).

### Заключение

В результате проведенного анализа мы пришли к выводу, что ключевым фактором при выборе лоскута для реконструкции в случае ограниченных резекций верхней челюсти является площадь резекции передней стенки гайморовой пазухи. В случае протяженных по площади дефектов (41–60 % от общей площади

передней стенки гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти) методом выбора является кожно-мышечный переднебоковой бедренный лоскут. Размера кожной площадки достаточно для закрытия практически любого по площади дефекта кожи средней зоны лица, а мышечная порция лоскута используется для тампонады полости, образовавшейся после резекции верхней челюсти. Оставшейся части передней

стенки гайморовой пазухи достаточно для поддержания контура средней зоны лица.

В случае небольших по площади дефектов (25–40 % от общей площади передней стенки гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти) метод выбора — лучевой кожно-фасциальный лоскут.

Подобная тактика позволяет получить отличные эстетические и функциональные результаты у 75 % больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piazza C., Paderno A., Taglietti V., Nicolai P. Evolution of complex palatomaxillary reconstructions: the scapular angle osteomuscular free flap. *Head Neck Oncol* 2013;21(2):95–103. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32835e8445.
2. Modest M.C., Moore E.J., Abel K.M. et al. Scapular flap for maxillectomy defect reconstruction and preliminary results using three-dimensional modeling. *Laryngoscope* 2017;127(1):E8–E14. DOI: 10.1002/lary.26351.
3. Meland N.B., Maki S., Chao E.Y., Rademaker B. The radial forearm flap: a biomechanical study of donor-site morbidity utilizing sheep tibia. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:763–73.
4. Niranjana N.S., Watson D.P. Reconstruction of the cheek using a “suspended” radial forearm free flap. *Br J Plast Surg* 1990;43(3):365–6. DOI: 10.1016/0007-1226(90)90091-d.
5. Muhlbaier W., Herndl E., Stock W. The forearm flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;70(3):336–44. DOI: 10.1097/00006534-198209000-00007.
6. Cordeiro P.G., Chen C.M. A 15-year review of midface reconstruction after total and subtotal maxillectomy: part I. Algorithm and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(1):124–36. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318221dca4.
7. Futran N.D., Wadsworth J.T., Villaret D., Farwell D.G. Midface reconstruction with the fibula free flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(2):161–6. DOI: 10.1001/archotol.128.2.161.
8. Swartz W.M., Banis J.C., Newton E.D. et al. The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:530–45. DOI: 10.1097/00006534-198604000-00003.
9. Coleman J.J., Sultan M.R. The bipedicle osteocutaneous scapula flap: a new sub-scapular system free flap. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:682–92. DOI: 10.1097/00006534-199104000-00013.
10. Clark J.R., Vesely M., Gilbert R. Scapular angle osteomyogenous flap in postmaxillectomy reconstruction: defect, reconstruction, shoulder function, and harvest technique. *Head Neck* 2008;30(1):10–20. DOI: 10.1002/hed.20649.
11. Miles B.A., Gilbert R.W. Maxillary reconstruction with the scapular angle osteomyogenous free flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(11):1130–5. DOI: 10.1001/archoto.2011.187.
12. Boorman J.G., Green M.F. A split chinese forearm flap for simultaneous oral lining and skin cover. *Br J Plast Surg* 1986;39(2):179–82. DOI: 10.1016/0007-1226(86)90079-2.
13. De la Ries S., Noordenbos G., Donker M., van Furth E. The patient's view on quality of life and eating disorders. *Int J Eat Disord* 2007;40(1):13–20. DOI: 10.1002/eat.20338.

### Вклад авторов

М.В. Болотин: разработка дизайна исследования, проведение операций, ассистирование, другое лечение, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
В.Ю. Соболевский: разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование;  
А.А. Ахундов: получение данных для анализа;  
И.М. Гельфанд, С.В. Сапромадзе: проведение операций, ассистирование, другое лечение.

### Authors' contribution

M.V. Bolotin: developed the study design, performed surgeries, assisted, performed non-surgical treatment, performed data collection and analysis (including statistical analysis), reviewed publication related to the study, drafted the manuscript;  
V.Yu. Sobolevskiy: developed the study design, edited the manuscript, performed scientific consulting;  
A.A. Akhundov: collected the data for analysis;  
I.M. Gelfand, S.V. Sapromadze: performed surgeries and non-surgical treatment, assisted;

### ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Болотин / M.V. Bolotin: <https://orcid.org/0000-0001-7534-6565>  
В.Ю. Соболевский / V.Yu. Sobolevsky: <https://orcid.org/0000-0003-3668-0741>  
И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>  
А.А. Ахундов / A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>

### 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. 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: 08.05.2021. Принята к публикации: 31.05.2021.

Article submitted: 08.05.2021. Accepted for publication: 31.05.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-25-30



# Тактика химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки стадии N3

С.Б. Алиева<sup>1</sup>, И.А. Задеренко<sup>1</sup>, Т.Н. Борисова<sup>1</sup>, Р.Р. Каледин<sup>1</sup>, А.О. Секретная<sup>2</sup>, А.В. Хромушина<sup>2</sup>

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

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

**Контакты:** Севил Багатуровна Алиева [drsevil@mail.ru](mailto:drsevil@mail.ru)

В 1996–2015 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России проведено лечение 53 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки III–IV стадии с поражением лимфатических узлов, классифицируемым как стадия N3. В зависимости от методики лечения пациенты были распределены на 2 группы: одновременной ( $n = 26$ ) и индукционной ( $n = 27$ ) химиолучевой терапии. Одновременная химиолучевая терапия (1-й вариант) включала: цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, карбоплатин (1,5 АУС) еженедельно или цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил по 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 24 ч в режиме непрерывной инфузии в течение 96 ч. Индукционная химиолучевая терапия (2-й вариант) проводилась в 2 режимах: TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) или PF (цисплатин, 5-фторурацил) с последующей одновременной химиолучевой терапией на фоне еженедельного введения карбоплатина (1,5 АУС). Лучевая терапия осуществлялась на линейном ускорителе по 2 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы 68–70 Гр на первичный очаг, 66 Гр – на пораженные лимфатические узлы, 50 Гр – на регионарные зоны низкого риска. По результатам нашего ретроспективного исследования, 3-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта химиолучевой терапии составили 37 и 32 % при 1-м варианте, 62 и 56 % – при 2-м варианте соответственно. Таким образом, перспективным вариантом химиолучевой терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки является индукционная химиолучевая терапия.

**Ключевые слова:** рак глотки, химиолучевая терапия, регионарные метастазы

**Для цитирования:** Алиева С.Б., Задеренко И.А., Борисова Т.Н. и др. Тактика химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки с метастазами в регионарные лимфатические узлы стадии N3. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):25–30. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-25-30.

## Tactics of chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx with index of metastatic regional lymph nodes stage N3

S.B. Aliyeva<sup>1</sup>, I.A. Zaderenko<sup>1</sup>, T.N. Borisova<sup>1</sup>, R.R. Kaledin<sup>1</sup>, A.O. Sekretnaya<sup>2</sup>, A.V. Khromushina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

**Contacts:** Sevil Bagaturovna Aliyeva [drsevil@mail.ru](mailto:drsevil@mail.ru)

During 1996–2015 years, 53 patients with stage locally-advanced squamous cell carcinoma of the pharynx with stage N3 were treated in N.N. Blokhin National Research Center of Oncology. Depending on the treatment method, patients were divided into 2 groups: concurrent ( $n = 26$ ) and induction ( $n = 27$ ) chemoradiotherapy. Concurrent chemoradiotherapy (option 1) was given using: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> – every 3 weeks, or carboplatin 1.5 AUC weekly, or cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> with 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> every 24 hours, in continuous infusion for 96 hours (PF). Induction chemotherapy (option 2) was performed in 2 modes: TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) or PF (cisplatin, 5-fluorouracil). Radiation therapy was performed on a linear accelerator for 2 Gy daily up to SD 68–70 Gy for the primary tumor and 66 Gy for the affected lymph nodes. According to the results of our retrospective study, the 3 year overall and relapse-free survival rate depending on the chemoradiotherapy option was 37 and 32 % (option 1), 62 and 56 % (option 2).



A promising option for chemoradiotherapy of locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx is induction chemoradiotherapy.

**Key word:** pharyngeal cancer, chemoradiotherapy, regional metastasis

**For citation:** Alieva S.B., Zaderenko I.A., Borisova T.N. et al. Tactics of chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx with metastases to regional lymph nodes stage N3. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(2):25–30. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-25-30.

## Введение

В клинической практике со второй половины 60-х годов прошлого столетия при местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи используется комплексное лечение: лучевая и лекарственная терапия [1]. На сегодняшний день одновременная химио-лучевая терапия (ХЛТ) — это стандарт лечения этого заболевания [2]. Важным исследованием по проблеме консервативного лечения рака головы и шеи является работа J.P. Pignon и соавт., опубликованная в 2006 г. Авторы проанализировали данные 93 рандомизированных исследований, опубликованных в течение 1994–2000 гг. Сравнение результатов лечения продемонстрировало улучшение показателей общей выживаемости на 6,5 % при использовании одновременной ХЛТ по сравнению с применением лучевой терапии в самостоятельном варианте [3]. Индукционная же химиотерапия, согласно данным многочисленных рандомизированных исследований, снижает частоту отдаленного метастазирования почти в 2 раза, но статистически достоверно не улучшает отдаленные результаты лечения [4–6].

Появление в последнее десятилетие новой эффективной схемы индукционной химиотерапии с добавлением таксанов (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил (TPF)) позволило улучшить непосредственный эффект, показатели общей выживаемости и снизить риск отдаленного метастазирования по сравнению со схемой PF [7–9]. Однако результаты лечения плоскоклеточного рака головы и шеи остаются неудовлетворительными. Особенно это касается пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) размером  $\geq 6$  см (поражение стадии N3). При применении лучевой терапии в самостоятельном варианте показатель частоты локорегионарных рецидивов у этих больных составляет 88 %. Более чем у 40 % пациентов выявляются отдаленные метастазы, а 2-летняя безрецидивная выживаемость достигает всего 29 % [10]. До сих пор не выработана эффективная тактика лечения больных плоскоклеточным раком глотки с поражением регионарных узлов (стадия N3) и объективно не оценены отдаленные результаты лечения. Это связано с тем, что данные пациенты с опухолями области головы и шеи, составляющие 10–20 % участников рандомизированных исследований, оценивались в общей когорте больных с заболеванием стадии N1–2. Опираясь на опыт применения различных режимов ХЛТ в ле-

чении местно-распространенного рака глотки, мы провели сравнительную оценку результатов лечения больных раком рото- и гортаноглотки стадии N3, получавших одновременную и индукционную ХЛТ.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 360 больных с первичным гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком ротоглотки и гортаноглотки (стадия III–IV, M0), получавшие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с сентября 1996 по июнь 2015 г. Стадирование заболевания проводилось в соответствии с классификацией злокачественных опухолей Tumors, Nodus and Metastasis 8-го пересмотра. У 53 пациентов регионарный статус поражения ЛУ соответствовал стадии N3 (метастазы в ЛУ шеи размером  $\geq 6$  см). Мы проанализировали данные историй болезни, клинического, эндоскопического, ультразвукового, патоморфологического, компьютерного и/или магнитно-резонансного томографического исследований (табл. 1).

В исследовании участвовали 44 (83 %) мужчины и 9 (17 %) женщин в возрасте от 30 до 78 лет, причем большинство пациентов были в возрастной группе 56–64 лет (83 %). Первоначально опухоль локализовалась в ротоглотке у 28 (53 %) больных, в гортаноглотке — у 25 (47 %) больных.

У всех пациентов были местно-распространенные опухоли (плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки): у 18 (34 %) — стадии T1–2, у 35 (66 %) — стадии T2–3. Билатеральное поражение регионарных ЛУ выявлено в 16 (30 %) случаях. У 17 (33 %) пациентов диаметр пораженных ЛУ был более 7 см. Клиническое состояние пациентов по шкале Карновского: у 15 больных — 100 %, у 22 — 90 %, у 14 — 80 %, у 2 — 70 %.

В зависимости от варианта лечения больные были распределены на 2 группы: пациенты 1-й группы ( $n = 26$ ) получали одновременную ХЛТ, 2-й группы ( $n = 27$ ) — индукционную ХЛТ.

Одновременная ХЛТ (1-й вариант лечения) проводилась в 3 режимах: цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1 раз в 3 нед (у 42 % больных); карбоплатин еженедельно в дозе 1,5 AUC в течение всего курса лучевой терапии (у 11 % пациентов); цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил по 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 24 ч, непрерывная инфузия в течение 96 ч в 1–4-й дни (у 47 % больных).

Таблица 1. Общая характеристика больных плоскоклеточным раком ротоглотки и гортаноглотки (стадия III–IV, M0)

Table 1. General characteristics of patients with squamous cell carcinoma and larynx (stage III–IV, M0)

| Показатель<br>Parameter                                                                 | Число пациентов, абс. (%)<br>Number of patients, abs. (%)                                                           |                                                                                                                   |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                         | Одновременная химиолучевая<br>терапия (1-й вариант) (n = 26)<br>Concurrent chemoradiotherapy<br>(option 1) (n = 26) | Индукционная химиолучевая<br>терапия (2-й вариант) (n = 27)<br>Induction chemoradiotherapy<br>(option 2) (n = 27) | Всего<br>(n = 53)<br>Total (n = 53) |
| Пол:<br>Sex:                                                                            |                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                     |
| мужчины<br>male                                                                         | 24 (92,0)                                                                                                           | 20 (74,0)                                                                                                         | 44 (83,0)                           |
| женщины<br>female                                                                       | 2 (8,0)                                                                                                             | 7 (6,0)                                                                                                           | 9 (17,0)                            |
| Курение:<br>Smoking:                                                                    |                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                     |
| курящие<br>smokers                                                                      | 21 (81,0)                                                                                                           | 19 (70,0)                                                                                                         | 40 (75,0)                           |
| некурящие<br>non-smokers                                                                | 5 (19,0)                                                                                                            | 8 (30,0)                                                                                                          | 13 (25,0)                           |
| Статус по шкале Карновского, %<br>Status according to scale Karnovsky, %:               |                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                     |
| 70                                                                                      | 1 (3,8)                                                                                                             | 1 (3,7)                                                                                                           | 2 (3,7)                             |
| 80                                                                                      | 9 (17,0)                                                                                                            | 5 (18,5)                                                                                                          | 14 (26,4)                           |
| 90                                                                                      | 3 (50,0)                                                                                                            | 9 (33,0)                                                                                                          | 22 (41,5)                           |
| 100                                                                                     | 3 (11,5)                                                                                                            | 12 (44,0)                                                                                                         | 15 (28,3)                           |
| Исходная локализация опухоли:<br>Initial localization of the tumor:                     |                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                     |
| ротоглотка<br>oropharynx                                                                | 13 (50,0)                                                                                                           | 15 (55,0)                                                                                                         | 28 (53,0)                           |
| гортаноглотка<br>laryngopharynx                                                         | 13 (50,0)                                                                                                           | 12 (45,0)                                                                                                         | 25 (47,0)                           |
| Стадия:<br>Stage:                                                                       |                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                     |
| T1–T2                                                                                   | 8 (31,0)                                                                                                            | 10 (37,0)                                                                                                         | 18 (34,0)                           |
| T3–T4                                                                                   | 18 (69,0)                                                                                                           | 17 (63,0)                                                                                                         | 35 (66,0)                           |
| Метастазы в регионарные лимфати-<br>ческие узлы:<br>Metastases to regional lymph nodes: |                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                     |
| ≥7 см                                                                                   | 20 (77,0)                                                                                                           | 16 (59,0)                                                                                                         | 36 (67,0)                           |
| >7 см                                                                                   | 6 (23,0)                                                                                                            | 11 (41,0)                                                                                                         | 17 (33,0)                           |
| Вид поражения:<br>Type of lesion:                                                       |                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                     |
| одностороннее<br>unilateral lesion                                                      | 19 (73,0)                                                                                                           | 18 (66,0)                                                                                                         | 37 (70,0)                           |
| двустороннее<br>bilateral lesion                                                        | 7 (27,0)                                                                                                            | 9 (33,0)                                                                                                          | 16 (30,0)                           |
| Степень дифференцировки:<br>Degree of differentiation:                                  |                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                     |
| высокодифференцированная<br>highly differentiated                                       | 14 (54,0)                                                                                                           | 11 (41,0)                                                                                                         | 25 (47,0)                           |
| низкодифференцированная<br>low differentiated                                           | 12 (46,0)                                                                                                           | 16 (59,0)                                                                                                         | 28 (52,0)                           |

**Таблица 2.** Непосредственные и отдаленные результаты вариантов химиолучевой терапии больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки стадии N3**Table 2.** Immediate and long-term results of variants of chemoradiotherapy in patients with locally advanced pharyngeal squamous cell carcinoma in stage N3

| Показатель эффективности лечения<br>Treatment effectiveness indicator                        | Число пациентов, абс. (%)<br>Number of patients, abs. (%)                                                     |                                                                                                             |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                              | Одновременная химиолучевая терапия (1-й вариант) (n = 26)<br>Concurrent chemoradiotherapy (option 1) (n = 26) | Индукционная химиолучевая терапия (2-й вариант) (n = 27)<br>Induction chemoradiotherapy (option 2) (n = 27) | Всего (n = 53)<br>Total (n = 53) |
| Локальный рецидив<br>Local relapse                                                           | 3 (11,5)                                                                                                      | 2 (7,4)                                                                                                     | 5 (9,4)                          |
| Регионарный рецидив<br>Regional relapse                                                      | 4 (15,0)                                                                                                      | 3 (11,0)                                                                                                    | 7 (13,0)                         |
| Локорегионарные рецидивы<br>Locoregional relapses                                            | 3 (11,5)                                                                                                      | 5 (18,5)                                                                                                    | 8 (15,0)                         |
| Общее количество рецидивов<br>Total number of relapses                                       | 10 (38,0)                                                                                                     | 10 (37,0)                                                                                                   | 20 (37,0)                        |
| Отдаленные метастазы<br>Distant metastases                                                   | 9 (34,6)                                                                                                      | 5 (18,5)                                                                                                    | 14 (26,4)                        |
| Вторые опухоли<br>Second tumors                                                              | 1 (3,8)                                                                                                       | 2 (7,4)                                                                                                     | 3 (5,6)                          |
| Трехлетняя безрецидивная рецидивная выживаемость<br>Three-year relapse-free relapse survival | 8 (32,0)                                                                                                      | 15 (56,0)                                                                                                   | 23 (43,4)                        |
| Общая 3-летняя выживаемость<br>Overall 3-year survival rate                                  | 37 ± 11,7 %                                                                                                   | 62 ± 9,5 %                                                                                                  | 49,5 ± 3 %                       |

Второй вариант лечения включал 2–3 курса индукционной химиотерапии с последующей одновременной ХЛТ: карбоплатин (1,5 АUC) еженедельно. В ходе индукционной химиотерапии использовали доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил по 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 24 ч, непрерывную инфузию в течение 96 ч в 1–4-й дни (TPF) (у 44 % больных) и цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, 5-фторурацил по 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 24 ч, непрерывную инфузию в течение 96 ч в 1–4-й дни (PF) (у 56 % пациентов).

Лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях с энергией 5–15 МэВ в режиме расщепленного или непрерывного курса по 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 68–72 Гр на опухоль и 50–60 Гр на зоны среднего и низкого риска. У всех больных ЛУ шеи облучались с 2 сторон. До 2000 г. применялась конвенциональная 2D-лучевая терапия. С 2001 г. всем больным проводилось конформное облучение с использованием методики IMRT (intensity modulated radiation therapy).

Спустя 2–25 мес после окончания ХЛТ 15 больным выполнены спасительные операции: 12 пациентам — по поводу остаточной опухоли, 2 — по поводу рецидивной опухоли в зоне первичного новообразования и регионарных ЛУ и 1 — по поводу рецидива

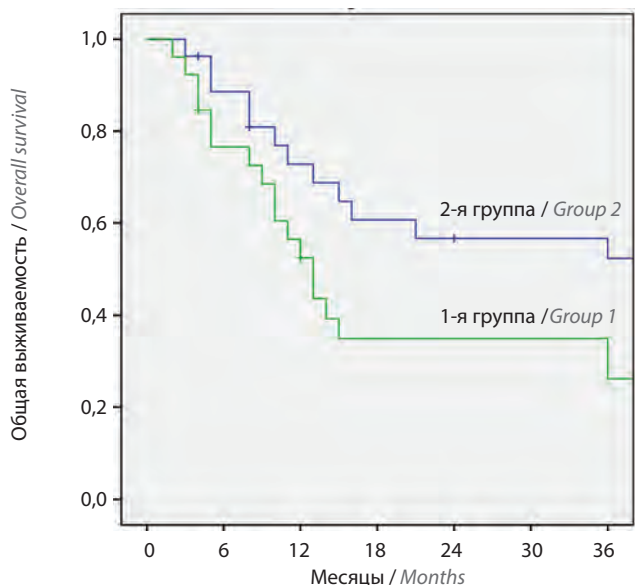
опухоли в регионарные ЛУ. Спасительные операции в 1-й группе проведены 7 больным, во 2-й группе — 8 больным. Двум пациентам с рецидивами в области первичной опухоли выполнена резекция корня языка, боковой стенки глотки, 14 пациентам с остаточными опухолями в области шеи — операция Крайла и 2 — фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи. Послеоперационный период характеризовался гладким течением: заживление раны происходило первичным натяжением, летальных исходов не было.

Критериями оценки эффективности ХЛТ служили частота и выраженность посттерапевтических реакций и осложнений, показатели объективного клинического эффекта, безрецидивной и общей 5-летней выживаемости, частота рецидивирования и отдаленного метастазирования. Отдаленные результаты лечения рассчитаны по методике Каплана–Майера.

### Результаты

Больные относительно удовлетворительно перенесли варианты ХЛТ. Лечение всех 53 пациентов было завершено в соответствии с принятым планом. Показатели эффективности ХЛТ по итогам исследования представлены в табл. 2.

Согласно данным табл. 3, рецидивы заболевания выявлены у 20 пациентов: у 5 (9,4 %) — локального,



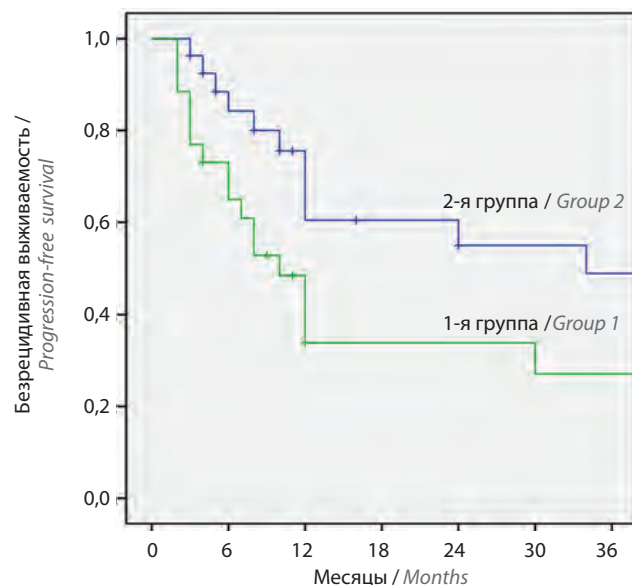
**Рис. 1.** Показатели общей 3-летней выживаемости при химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки с поражением регионарных лимфатических узлов стадии N3

Fig. 1. Overall 3-year survival rates for chemoradiotherapy in patients with locally advanced pharyngeal squamous cell carcinoma with regional lymph node lesions of stage N3

у 7 (13 %) — регионарного и у 8 (15 %) — локорегионарного характера. В 2 группах пациентов эти показатели оказались равными: 38 % (1-й вариант лечения) и 37 % (2-й вариант лечения). Отдаленные метастазы выявлены у 14 (26,4 %) человек из 53 больных: у 9 (34,6 %) — из 1-й группы и у 5 (18,5 %) — из 2-й группы. Показатели частоты отдаленного метастазирования были значительно ниже в группе индукционной ХЛТ. Показатели локорегионарного контроля были сопоставимы в обеих группах. Вторые опухоли выявлены у 3 больных: у 1 пациента из 1-й группы и у 2 — из 2-й группы.

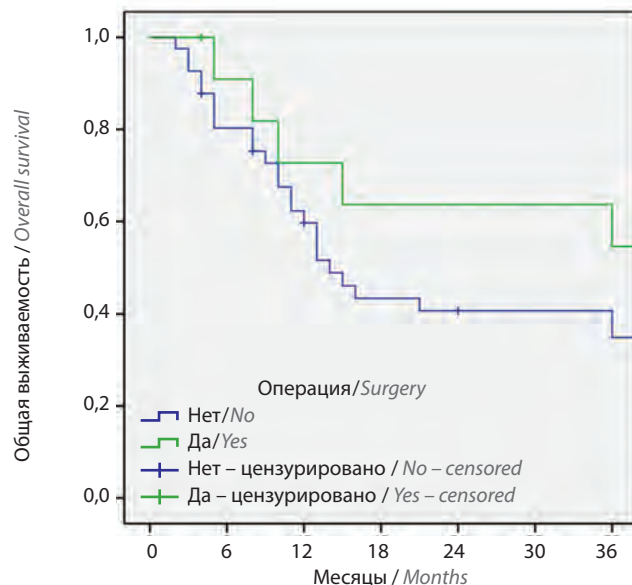
У 26 пациентов, получавших одновременную ХЛТ, медиана 3-летней общей выживаемости составила 37 %, а у пациентов, получавших индукционную ХЛТ, — 62 % ( $p = 0,1$ ). В 1-й группе показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составили 32 %, а во 2-й — 56 % ( $p = 0,074$ ) (рис. 1, 2).

Мы также проанализировали показатели 3-летней выживаемости пациентов, которым были выполнены спасительные операции и ХЛТ в самостоятельном варианте (рис. 3). Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены пациенты, получавшие только ХЛТ ( $n = 28$ ), во 2-ю — пациенты, которым проведено дополнительное хирургическое лечение после окончания ХЛТ по поводу остаточных и/или рецидивных опухолей ( $n = 15$ ). Показатели 3-летней выживаемости больных, получавших только ХЛТ, составили  $36,6 \pm 7,6$  %, а больных, которым выполнены спасительные хирургические операции —  $58,6 \pm 19$  % ( $p = 0,408$ ) (т.е. на 22 % выше).



**Рис. 2.** Показатели безрецидивной 3-летней выживаемости при химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки с поражением регионарных лимфатических узлов стадии N3

Fig. 2. Relapse-free 3-year survival rates in patients with locally advanced pharyngeal squamous cell carcinoma with regional lymph nodes of stage N3



**Рис. 3.** Показатели 3-летней выживаемости больных, которым проведены спасительные операции и химиолучевой терапии в самостоятельном варианте

Fig. 3. Indicators of 3-year survival of patients who underwent life-saving operations and chemoradiotherapy in an independent version

## Заключение

Таким образом, как видно из приведенных данных, по всем основным клиническим параметрам лучшие результаты за счет снижения частоты отдаленного метастазирования (почти в 2 раза) дает индукционная ХЛТ. Добавление хирургического этапа улучшает результаты



терапии на 22 %. В качестве ограничений данного исследования выступают ретроспективный характер, небольшое количество пациентов, различные технологии проведения лучевой терапии и режимов химиотерапии, а также отсутствие определения статуса вируса папилломы человека, что на сегодняшний день является важнейшим прогностическим фактором при раке ротоглотки. В то же время наше исследование уникально, поскольку в нем оцениваются результаты лечения пациентов с поражением регионарных ЛУ (стадия N3). Несмотря на использование различных технологий лучевой терапии и системных методов лечения 3-летней

общая выживаемость этих больных составила 62 %, что сопоставимо с результатами рандомизированных исследований с применением ХЛТ у пациентов с поражением регионарных ЛУ (стадия N2). Основной причиной этого являются высокие показатели частоты отдаленного метастазирования при относительно невысоких показателях локорегионарного рецидивирования. Проведение клинических исследований с выделением пациентов с индексом регионарного метастазирования в отдельную группу поможет оценить эффективность индукционной химиотерапии у пациентов с высоким риском отдаленного метастазирования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324(24):1685–90. DOI: 10.1056/NEJM199106133242402.
2. Tao Y., Daly-Schweitzer N., Lusinchi A., Bourhis J. Advances in radiotherapy of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol* 2010;22(3):194–9. DOI: 10.1097/cco.0b013e3283388906.
3. Pignon J.P., le Maitre A., Maillard E. et al. 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.
4. Pignon J., Bourhis J., Domenge C. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. MACH-NC collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000;355(9108):949–55.
5. Squamous cell head and neck cancer. Ed. by D.J. Adelstein. Humana Press Int., 2005. Pp. 358.
6. Harari P.M., Cleary J.F., Hartig G.K. Evolving patterns of practice regarding the use of chemoradiation for advanced head and neck cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20:226a.
7. Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I. et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.
8. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028.
9. Blanchard P., Bourhis J., Lacas B. et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2854–60. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7802.
10. Ballonoff A., Raben D., Rusthoven K.E. et al. Outcomes of patients with n3 neck nodes treated with chemoradiation. *Laryngoscope* 2008;118(6):995–8. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31816a7120.

### Вклад авторов

С.Б. Алиева: написание текста статьи;  
И.А. Задеренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;  
Т.Н. Борисова, А.О. Секретная: обзор публикаций по теме статьи;  
Р.Р. Каледин, А.В. Хромушина: получение данных для анализа.

### Authors' contribution

S.B. Aliyeva: article writing;  
I.A. Zaderenko: developed the study design, collected the data for analysis;  
T.N. Borisova, A.O. Sekretnaya: reviewed publication related to the study;  
R.R. Kaledin, A.V. Khromushina: collected the data for analysis.

### ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Алиева / S.B. Aliyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>  
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>  
Т.Н. Борисова / T.N. Borisova: <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>  
Р.Р. Каледин / R.R. Kaledin: <https://orcid.org/0000-0001-8983-4500>  
А.О. Секретная / A.O. Sekretnaya: <https://orcid.org/0000-0002-7634-1384>  
А.В. Хромушина / A.V. Khromushina: <https://orcid.org/0000-0003-1673-7261>

**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.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

**Статья поступила:** 27.05.2021. **Принята к публикации:** 21.06.2021.

**Article submitted:** 27.05.2021. **Accepted for publication:** 21.06.2021.

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-11-2-31-40



# Молекулярно-клинические аспекты плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека

Д.Ш. Полатова, А.Ю. Мадаминов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии; Республика Узбекистан, 100174 Ташкент, ул. Фароби, 383

**Контакты:** Ахмад Юлдашевич Мадаминов [akhmad.madaminov@inbox.ru](mailto:akhmad.madaminov@inbox.ru)

На сегодняшний день роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в канцерогенезе хорошо известна: более чем в 90 % случаев возникновение ВПЧ-положительной плоскоклеточной карциномы ротоглотки обусловлено наличием ВПЧ 16-го генотипа. Большую роль в канцерогенезе этой опухоли, связанной с ВПЧ, играют онкопротеины ВПЧ Е6 и Е7. Деградация белков-супрессоров p53 под воздействием Е6 приводит к дерегуляции контрольной точки клеточного цикла G2/M и ингибированию клеточного апоптоза. Онкопротеин Е7 ВПЧ связывается с pRb, способствует его деградации и высвобождению фактора транскрипции E2F. Диагностическими тестами для обнаружения ВПЧ являются иммуногистохимический метод определения экспрессии белка p16, полимеразная цепная реакция, гибридизация *in situ* и секвенирование нового поколения. Иммуногистохимическое исследование (определение экспрессии белка p16) является экономичным и очень специфичным способом выявления вирусной инфекции.

Пациенты с ВПЧ-положительной плоскоклеточной карциномой ротоглотки имеют значительно лучшие ответ на лечение и показатели общей выживаемости, чем пациенты с ВПЧ-отрицательной плоскоклеточной карциномой ротоглотки. Несмотря на то что показатель 5-летней общей выживаемости у больных с ВПЧ-положительной плоскоклеточной карциномой ротоглотки после лечения составляет более 80 %, для некоторых пациентов характерны низкие показатели выживаемости, и, к сожалению, современные методы стратификации риска до сих пор не позволяют выделить данную группу больных. Для поиска решений обозначенных проблем необходимы дальнейшие научные исследования.

**Ключевые слова:** плоскоклеточная карцинома ротоглотки, вирус папилломы человека, p16, канцерогенез, онкопротеины Е6 и Е7, микроокружение опухоли

**Для цитирования:** Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Молекулярно-клинические аспекты плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):31–40. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-11-2-31-40.

## Molecular and clinical aspects of oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus

D.Sh. Polatova, A.Yu. Madaminov

National Cancer Research Center of Uzbekistan, Ministry of Health of Republic of Uzbekistan; Republic of Uzbekistan, 100174 Tashkent, Farobi St., 383

**Contacts:** Akhmad Yuldashevich Madaminov [akhmad.madaminov@inbox.ru](mailto:akhmad.madaminov@inbox.ru)

Currently, the role of human papillomavirus (HPV) in carcinogenesis is well known: more than 90 % of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas are caused by HPV type 16 (HPV-16). HPV E6 and E7 oncoproteins play a significant role in the development of this tumor. The E6-mediated degradation of suppressor protein p53 results in G2/M-phase checkpoint dysregulation and inhibition of apoptosis. HPV oncoprotein E7 binds to pRb, promoting its degradation and the release of E2F transcription factor. Diagnostic assays for HPV detection include immunohistochemical staining for p16, polymerase chain reaction, *in situ* hybridization, and next-generation sequencing. Immunohistochemical examination (determination of p16 protein expression) is an economical and very specific way to detect a viral infection. Patients with HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma demonstrate significantly better response to treatment and

overall survival rates than those with HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. Despite the fact that five-year overall survival rate in patients with HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma after treatment exceeds 80 %, some patients have poor survival. Unfortunately, currently available methods of risk stratification still do not endure their timely identification. Further research is needed to address these problems.

**Key words:** oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus, p16, carcinogenesis, oncoproteins E6 and E7, tumor microenvironment

**For citation:** Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu. Molecular and clinical aspects of oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(2):31–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-11-2-31-40.

## Введение

В 1907 г. известный французский биолог А. Боррел поддержал научную гипотезу о том, что рак является инфекционным заболеванием и вызывается вирусами [1]. Два года спустя русский биолог И.И. Мечников в своей научной работе констатировал, что злокачественные опухоли вызывает вирус, который пока не удалось обнаружить [2]. В 1983 г. К. Syrjänen и соавт. впервые описали связь между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и плоскоклеточной карциномой головы и шеи (ПККГШ) [3]. Немецкий вирусолог Н. zur Hausen доказал роль папилломавирусов в развитии рака шейки матки. В 2008 г. за это открытие он был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине.

Помимо вирусной инфекции, важным фактором риска возникновения ПККГШ является табакокурение. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире курит примерно каждый третий взрослый, т.е. 1,1 млрд человек; 80 % курящих людей живут в развивающихся странах. Большую роль в развитии ПККГШ играет также потребление алкоголя. Интенсивное воздействие на организм алкогольных напитков и табака синергетически увеличивает риск возникновения этого заболевания. У людей, выкуривающих более 2 пачек сигарет и принимающих более 4 доз алкогольных напитков в день, риск возникновения ПККГШ в 35 раз выше, чем у некурящих и не употребляющих алкоголь [4].

С 1990 г. в связи с ростом осведомленности о вреде курения на популяционном уровне наблюдается увеличение числа некурящих людей [5]. Однако отказ от курения привел к снижению показателей заболеваемости только в отношении карциномы, не связанной с ВПЧ. В последние 20–30 лет число случаев возникновения ПККГШ, ассоциированной с ВПЧ, увеличивается [6]. Более того, в некоторых исследованиях были представлены убедительные доказательства того, что ВПЧ является причиной развития ПККГШ, особенно плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПККР). ВПЧ-положительные ПККР имеют характерный клинический профиль, который включает в себя склонность к метастазированию в регионарные лимфатические узлы, чувствительность к химиолучевой

терапии и высокие показатели общей выживаемости [7]. Поэтому ВПЧ-статус стал основным маркером для прогнозирования результатов у пациентов с ПККР, участвующих в рандомизированных клинических исследованиях.

В настоящее время признано, что ПККГШ, связанные с ВПЧ и не связанные с этим вирусом, — это 2 разных типа заболевания, имеющие различный патогенез и развитие, прогноз и клиническую картину. Необходимо учитывать этот факт для успешного лечения ПККГШ [8, 9].

Мы проанализировали научные публикации из баз данных и поисковых систем Scopus, PubMed, Google Scholar, ScienceDirect. Поиск статей осуществлялся по следующим ключевым словам: «вирус папилломы человека», «ВПЧ-положительная плоскоклеточная карцинома ротоглотки», «16-й генотип ВПЧ», «вирусный канцерогенез», «онкопротеины ВПЧ Е6 и Е7», «белок p16», «регуляторы клеточного цикла», «иммунное микроокружение», «деэскалация лечения», «плоскоклеточная карцинома головы и шеи», «детекция ВПЧ». Также были использованы материалы заседаний Российского общества клинической онкологии на интернет-портале [rosoncowsweb.ru](http://rosoncowsweb.ru) и публикации, размещенные на сайте электронной библиотеки [elibrary.ru](http://elibrary.ru). При создании обзора в основном анализировались научные статьи, опубликованные в период с января 2015 по март 2021 г.

## Эпидемиология

В 2018 г. во всем мире было диагностировано примерно 2,2 млн (13 % от общего числа) случаев рака, связанного с инфекциями. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости составил 25 случаев на 100 тыс. человеко-лет. Основными причинами заболевания были *Helicobacter pylori* (810 тыс. случаев; стандартизованный показатель — 8,7 случая на 100 тыс. человеко-лет) и ВПЧ (690 тыс. случаев; стандартизованный показатель — 8,0 случая на 100 тыс. человеко-лет) [10]. Высокий рост заболеваемости ПККР, связанной с ВПЧ, наблюдается в США, Канаде, Австралии, Швеции, Нидерландах, Дании, Великобритании и Бразилии. Чаще всего это заболевание встречается у мужчин в возрасте до 60 лет [11]. На сегодняшний

день роль ВПЧ в канцерогенезе хорошо известна: более чем в 90 % случаев возникновение ВПЧ-положительной ПККР связывают с наличием ВПЧ 16-го генотипа [12–14]. В 2018 г. в мире было зарегистрировано почти 100 тыс. случаев карцином ротоглотки, а смертность от данного заболевания составила более 50 тыс. человек [15]. X. Castellsagué и соавт. сообщили о том, что показатели фракции ВПЧ при карциноме ротоглотки резко увеличились: с 7,4 % в 1990 г. до 32,1 % в 2012 г. [16]. Американские исследователи свидетельствуют о еще более значимом увеличении фракции ВПЧ при карциноме ротоглотки: с 16,3 % в 1984 г. до 71,7 % в 2004 г. [17]. Было также спрогнозировано, что к 2030 г. ПККР, ассоциированные с ВПЧ, составят 47 % всех видов карцином головы и шеи. Согласно статистическим данным, ВПЧ-положительная ПККР у мужчин встречается в 4–5 раз чаще, чем у женщин [18]. Подавляющее большинство случаев этого вида ПККР (по одним данным – более 80 % [19–21], по другим – более 90 % случаев [22, 23]) связаны с наличием ВПЧ 16-го генотипа. ВПЧ-положительная ПККР имеет иные демографию, генетический профиль и значительно лучший прогноз, чем ВПЧ-отрицательная ПККР [24, 25]. ВПЧ-отрицательная ПККР чаще встречается у пожилых мужчин. Она ассоциирована с курением и употреблением алкоголя, плохой гигиеной полости рта и неправильным питанием. ВПЧ-положительная ПККР чаще развивается у мужчин 40–60 лет. Некоторые авторы свидетельствуют о том, данное заболевание чаще встречается у мужчин с высшим образованием, более высоким социально-экономическим статусом, а также

у пациентов без наличия в анамнезе курения или злоупотребления алкоголем [26, 27]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), в США с 2013 по 2017 г. ежегодно регистрируются около 45 300 новых случаев рака, ассоциированного с ВПЧ, в том числе около 25 400 – у женщин и 19 900 – у мужчин (рис. 1) [28].

При этом показатели частоты возникновения ВПЧ-ассоциированных ПККР выше, чем показатели частоты развития ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки. Таким образом, ПККР является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием, связанным с ВПЧ. По данным CDC, ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки составляет 44 % от общего числа случаев рака, вызванного инфекционными агентами [28]. Согласно данным Центра профилактики рака Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан, заболеваемость ПККРГШ увеличилась с 2014 по 2019 г. на 29 % (1082 и 1392 случая соответственно). К 2019 г. карциномы ротоглотки и полости рта диагностировались у 50 % всех пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. За последние 5 лет число случаев возникновения данных заболеваний увеличилось на 60 %.

### Молекулярный механизм

В процессе канцерогенеза ВПЧ обеспечивает непрерывную пролиферацию транзитных амплифицирующих клеток, большее количество которых находится в базальном слое плоского эпителия ротоглотки. Это анатомическое расположение имеет важнейшее клиническое значение. Электронно-микроскопическое исследование выявило, что базальная мембрана многослойного неороговевающего плоского эпителия крипт миндалин прерывиста и богата интраэпителиальными капиллярами [29], которые могут облегчить доступ к очагам опухолевых клеток нижележащих лимфатических узлов. Это частично объясняет данные клинического наблюдения, согласно которым в большинстве случаев ВПЧ-положительных ПККР (>90 %) имеется поражение лимфатических узлов, даже если первичные опухоли небольшие (T1–T2) [30]. Раннее вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов, несмотря на незначительный размер первичного новообразования, представляет собой диагностическую дилемму.

В зависимости от способности вызывать злокачественные образования выделяют ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска [31]. Наиболее распространенным ВПЧ высокого канцерогенного риска, участвующим в канцерогенезе головы и шеи, является ВПЧ 16-го генотипа (при ПККР встречается в 80 % случаев) и ВПЧ 18-го генотипа (при ПККР встречается приблизительно в 3 % случаев) [16]. Согласно базе данных NCBI Reference Sequences, ВПЧ 16-го генотипа

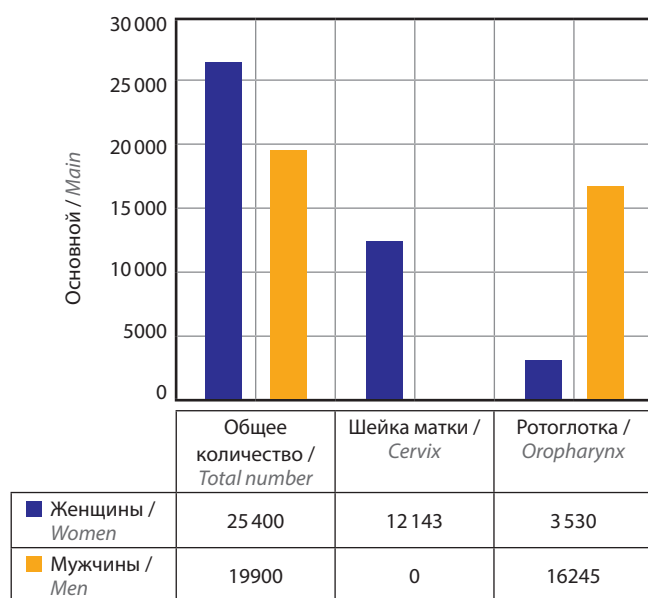


Рис. 1. Число новых случаев рака, связанных с вирусом папилломы человека (по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, 2020, [28])

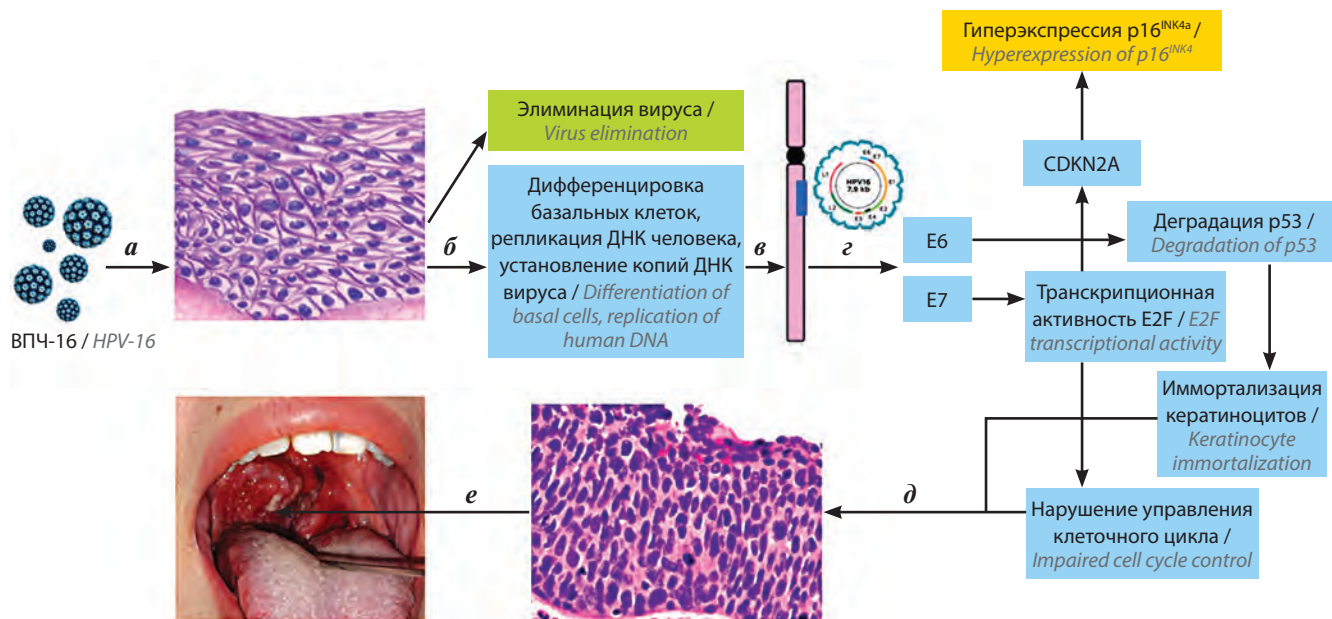
Fig. 1. Number of new human papillomavirus-related cancer cases (according to Centers for Disease Control and Prevention, 2020, [28])



представляет собой небольшой вирус, содержащий кольцевой двухцепочный ДНК-геном размером 8 килобаз (7906 пар нуклеотидов). В геноме ВПЧ выделяют 3 основных региона: участок генов, кодирующий ранние белки (early, E); участок генов, кодирующий поздние белки (late, L); и некодирующий регуляторный участок (upstream regulatory region, URR, или длинная контрольная область, long control region, LCR). Регион E содержит гены, кодирующие 6 так называемых ранних белков — E1, E2, E4, E5, E6, E7, участвующих в репликации вирусной ДНК. Амплификация генов ВПЧ и способствует прогрессированию рака [32, 33]. Гены участка L (late) кодируют поздние структурные белки вирусного капсида — L1 и L2. Кодирующие участки генома разделены некодирующей областью URR (LCR), которая регулирует экспрессию генов, репликацию ДНК и сборку вирионов [34]. Персистенция вируса индуцирует интеграцию ДНК вируса с геномом человека, который, по данным некоторых авторов, примерно в 30 % случаев является геном ВПЧ в эпизомальном виде, и примерно в 70 % случаев — в интегрированной форме [35].

Ранние белки E6 и E7 играют большую роль в канцерогенезе ПККР, связанных с ВПЧ [36–38]. Дегградация белков-супрессоров p53 под воздействием онкопротеина E6 приводит к дерегуляции контрольной точки клеточного цикла G2/M и ингибированию

клеточного апоптоза (рис. 2). Белки — супрессоры опухолей p53 и p21 помогают поддерживать остановку клеточного цикла G2/M в ответ на различные вредоносные факторы (например, вирусы или повреждение ДНК). Стресс-индуцированная стабилизация p53 запускает повышенную экспрессию белка p21, который может поддерживать остановку клеточного цикла G2/M путем прямого ингибирования комплекса CDK1 — циклин B [39], в то время как онкопротеин E7 связывается с pRb и способствует его дегградации и высвобождению фактора транскрипции E2F [40]. Это приводит к дерегуляции контрольной точки клеточного цикла G1/S, активации повторного входа в S-фазу и репликации вируса. Комплекс Rb/E2F ингибирует транскрипцию нескольких генов, включая ген *CDKN2A*, кодирующий p16<sup>INK4a</sup>. Следовательно, расщепление членов семейства Rb белком E7 приводит к гиперэкспрессии p16<sup>INK4a</sup> за счет высвобождения гена *CDKN2A* [33]. Это позволяет эпителиальным клеткам ускользать от индуцированного онкогеном старения и активировать сигнальные пути выживания [41]. Гиперэкспрессия p16<sup>INK4a</sup> имеет решающее значение для выживания клеток в опухолях, связанных с ВПЧ, а в новообразованиях, не связанных с данным вирусом, она часто инактивируется [42]. Это делает избыточную экспрессию p16<sup>INK4a</sup> приемлемым суррогатным маркером транскрипционно активного ВПЧ при орофарингеальном



**Рис. 2.** Молекулярный механизм развития рака ротоглотки, связанного с вирусом папилломы человека: а — интернализация вируса в базальные клетки многослойного плоского эпителия крипт небной миндалины; б — персистенция вируса; в — интеграция вирусного генома; г — амплификация генов E6, E7; д — трансформация пролиферативных клеток в раковые клетки; е — рак ротоглотки, связанный с вирусом папилломы человека. ВПЧ-16 — вирус папилломы человека 16-го генотипа

**Fig. 2.** Molecular mechanism underlying the development of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: а — virus entry into the basal cells of stratified squamous epithelium in the crypts of the palatine tonsil; б — virus persistence; в — integration of the viral genome into the host cell; г — amplification of the E6 and E7 genes; д — transformation of proliferative cells into cancer cells; е — human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. HPV-16 — human papillomavirus type 16

канцерогенезе [43, 44]. Потеря регуляции клеточного цикла, хромосомная нестабильность, значительно увеличивающая риск накопления геномных изменений, ингибирование апоптотической передачи сигналов и повышение активности теломеразы напрямую связаны с экспрессией E6/E7 или инактивацией генов, кодирующих белки опухолевых супрессоров p53 и pRB [38].

По данным Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA, 2015), ВПЧ-положительные ПМКГШ характеризуются активирующими мутациями и амплификацией гена *PIK3CA*, кодирующего каталитическую субъединицу p110 $\alpha$  белка фосфатидилинозитол-3-киназы (56 % случаев), а также очень низкой частотой изменений генов – супрессоров опухолей (мутация *TP53* – 3 % случаев, делеция *CDKN2A* – 0 % случаев) [45]. ВПЧ-положительные ПМКГШ также характеризуются потерей TRAF3 (фактора 3, ассоциированного с рецептором TNF) (22 % случаев) и усилением E2F1, кодирующего фактор транскрипции (19 % случаев).

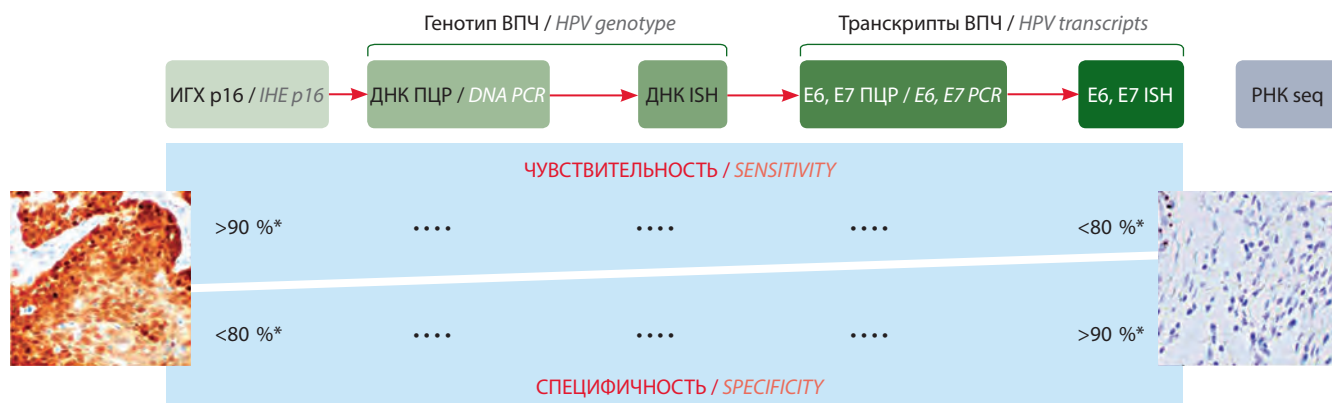
Атлас ракового генома подтверждает преобладание патологий в *TSG* (tumor suppressor gene: *TP53*, *CDKN2A* и др.) и наличие низкой частоты мутаций рецептора тирозинкиназы при ВПЧ-отрицательных ПМКГШ. Более простой геномный профиль наблюдается при ВПЧ-положительных ПМКГШ [46].

### Диагностика

Наиболее распространенными методами обнаружения ВПЧ являются иммуногистохимическое исследование (ИГХ), полимеразная цепная реакция (ПЦР), гибридизация *in situ* (ISH) и секвенирование [47]. Иммуногистохимическое исследование (определение экспрессии белка p16) является экономичным и очень специфичным способом выявления вирусной инфекции и широко используется в повседневной практике

[48, 49]. В ходе многоцентрового исследования, проведенного в 2016 г. [16], была оценена диагностическая значимость ИГХ в определении экспрессии белка p16 при инфекции ВПЧ, обнаруженной в 3680 опухолях головы и шеи: положительная реакция белка p16 была намного выше при карциноме ротоглотки (почти 76 %), чем при других локализациях опухоли (например, 34 % в случае карциномы гортани). Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) одобрило практическое руководство, разработанное Коллегией американских патологов (College of American Pathologists, CAP) [50, 51], в котором представлен научно обоснованный протокол тестирования на ВПЧ с применением и интерпретацией диагностических маркеров и сообщений об этом вирусе при карциномах головы и шеи. Руководство рекомендует оценивать статус ВПЧ с помощью иммуногистохимического метода определения экспрессии сурrogатного маркера p16. Другие тесты на ВПЧ могут проводиться по необходимости. Такая рекомендация основана на том, что тест на белок p16 является независимым предиктором улучшения прогноза, он широко доступен, легко интерпретируется и воспроизводится, выполнен на небольших выборках.

О персистенции ВПЧ можно говорить тогда, когда не менее 70 % опухолевых клеток демонстрируют диффузное ядерное и цитоплазматическое иммуногистохимическое окрашивание белка p16 [50]. Некоторые авторы [40] считают «золотым стандартом» выявления активной инфекции ВПЧ ПЦР обратной транскриптазы (ОТ-ПЦР), поскольку этот метод позволяет обнаружить вирусные транскрипты (E6 и E7). Однако данное исследование не может широко использоваться, поскольку требует значительных финансовых затрат, а также применения замороженных образцов и специальной



**Рис. 3.** Диагностическая ценность тест-исследований при детекции вируса папилломы человека. ВПЧ – вирус папилломы человека; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИГХ – иммуногистохимическое исследование; ISH – гибридизация *in situ*

\*Показатель основан на данных многих клинических исследований и может меняться.

Fig. 3. Diagnostic performance of different assays for the detection of human papillomavirus. HPV – human papillomavirus; PCR – polymerase chain reaction; IHE – immunohistochemical examination; ISH – *in situ* hybridization

\*This parameter is based on data from many clinical studies and may vary.

технической платформы. Полимеразная цепная реакция — наиболее распространенный метод оценки статуса ВПЧ. С его помощью можно обнаружить ВПЧ в опухоли и определить генотип вируса [52]. Однако, в отличие от ОТ-ПЦР, этот метод не позволяет идентифицировать вирусные транскрипты, которые доказали бы активное заражение или были каузальным аргументом в пользу участия ВПЧ в канцерогенезе. Флуоресцентная (FISH) и хромогенная (CISH) гибридизация *in situ* вирусной РНК ВПЧ позволяют получить полуколичественную оценку вирусных транскриптов онкогенных белков Е6 и Е7, диагностировать активную инфекцию с визуализацией связывания ДНК-зондов с комплементарными мишенями в опухолевых ВПЧ-инфицированных клетках (рис. 3). Качество методов FISH и CISH зависит от используемых ДНК-зондов [35]. Эти разновидности метода ISH дают возможность дифференцировать переходящую инфекцию от рака, вызванного персистенцией ВПЧ.

Согласно рекомендациям CAP, при плоскоклеточной карциноме ротоглотки необходимо учитывать гистологическую дифференциацию опухоли. В случае низкой дифференциации опухоли с положительным тестом на p16 CAP предлагает провести ПЦР ДНК на ВПЧ [53]. В лабораториях, которые не могут применять РНК-ISH в повседневной практике, иммуногистохимический метод определения экспрессии белка p16 можно использовать в качестве 1-го этапа диагностики, поскольку это доступный тест, обладающий высокой чувствительностью (см. рис. 3). Согласно рекомендации CAP (положение 12), если в случае первичной ПККР выявлен p16-положительный статус, считается, что заболевание ассоциировано с ВПЧ. В.А. L. A. Mariz и соавт. в систематическом обзоре продемонстрировали общие расхождения между результатами, полученными с использованием ИГХ p16 (49,4 %), и результатами, полученными с помощью комбинированных методов ИГХ p16 + ISH/ПЦР (44,7 %) [54]. Только в ходе 1 исследования [42] было показано соответствие результатов ИГХ p16 (34 %) и ИГХ p16 + ISH/ПЦР (34 %). Выявление статуса ВПЧ с помощью иммуногистохимического метода определения экспрессии белка p16 и прямых тестов на ДНК или РНК ВПЧ для выделения клинически и биологически отличимой подгруппы ПККР является прогностически надежным [55–57].

Прямой анализ канцерогенеза ВПЧ в небных миндалинах невозможен из-за отсутствия определенного предзлокачественного поражения. Инфицированная зона с подверженной трансформацией клеток крипт миндалин не имеет плотных эпителиальных соединений и характеризуется прерывистыми базальными мембранами, что не позволяет дифференцировать инвазивный рак и внутриэпителиальную неоплазию [58]. Поэтому в рекомендациях CAP говорится о том, что

заболевание *in situ* при ВПЧ-положительном раке ротоглотки не существует или его невозможно диагностировать.

### Иммунное микроокружение опухоли

Плоскоклеточная карцинома ротоглотки наиболее часто возникает из плоского эпителия, связанного с лимфоидной тканью небных миндалин и основания языка, и имеет большее количество инфильтрирующих иммунных клеток (CD4+ Т-хелперы, CD8+ Т-киллеры, FOXP3+ Т-регуляторы) в опухоли и строме по сравнению с другими участками. Во многих исследованиях сообщается о более высокой степени инфильтрации Т-лимфоцитов (в частности, CD8+ Т-клеток в опухоли и строме) в ВПЧ-положительных опухолях по сравнению с ВПЧ-отрицательными опухолями [59, 60]. При анализе данных о транскриптоме 280 опухолей из TCGA было обнаружено, что при ВПЧ-положительных ПККГШ наблюдаются более выраженная инфильтрация иммунных клеток и более высокие уровни Т-лимфоцитов с экспрессией маркеров иммунной активации (таких как гранзим и перфорин), чем при ВПЧ-отрицательных ПККГШ [45]. У пациентов с опухолями с более высоким содержанием Т-лимфоцитов и CD8+ Т-клеток наблюдались лучшие показатели общей выживаемости, особенно у больных с положительным статусом ВПЧ [61]. Белок запрограммированной клеточной смерти 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) является ингибиторным рецептором, который экспрессируется на поверхности инфильтрированных Т-лимфоцитов в опухоли. При лигировании данного рецептора с соответствующими лигандами запрограммированной клеточной смерти 1, 2 (programmed cell death-ligand 1, 2, PD-L1, PD-L2), находящимися на поверхности злокачественных клеток, подавляются активация, выживаемость и эффекторные функции (цитотоксичность, секреция цитокинов) Т-лимфоцитов и индуцируется их апоптоз. Активация пути PD-1/PD-L1 способствует дифференцировке наивных CD4+ Т-клеток в FOXP3+ регуляторные Т-клетки, которые вносят вклад в формирование иммуносупрессивной микросреды. Повышенная регуляция PD-L1 в окружающей среде опухоли позволяет раковым клеткам уклоняться от иммунной системы и избегать апоптоза или лизиса, индуцированного эффекторными Т-лимфоцитами [62, 63]. Идентификация уровня экспрессии PD-L1 в ПККР может играть большую роль в формировании дополнительного прогностического фактора. ВПЧ-положительные ПККР постоянно демонстрируют некератинизирующую морфологию (округлые гнезда базалоидных опухолевых клеток с гиперхроматическими ядрами и высоким показателем ядерно-цитоплазматического индекса). Ранее считалось, что ВПЧ-положительные ПККР являются плохо дифференцированными опухолями, но в последнее время было обнаружено, что эти новообразования



на самом деле могут быть высокодифференцированными карциномами, последовательно повторяющими характерное строение камбиальных клеток базального слоя крипт миндалин, где они преимущественно возникают [64, 65].

### Лечение

Как уже говорилось выше, пациенты с ВПЧ-положительной ПККР имеют значительно лучшие ответ на лечение и показатели общей выживаемости, чем больные с ВПЧ-отрицательной ПККР [56, 66]. При лечении ВПЧ-положительной ПККР стараются проводить деэскалацию терапии, чтобы уменьшить токсичное воздействие на организм противоопухолевых средств, поскольку это не должно снизить результаты лечения. Данные открытого рандомизированного исследования De-ESCALaTE HPV, проводимого в 32 центрах Ирландии, Нидерландов и Великобритании в контексте деэскалации лечения у пациентов 18 лет и старше с ВПЧ-положительной ПККР, свидетельствуют о том, что химиолучевая терапия на основе цисплатина дает значительно лучшие результаты по сравнению с лучевой терапией в сочетании с цетуксимабом [67]. Тем не менее при использовании цисплатина и цетуксимаба наблюдалась значительная разница в показателях общей 2-летней выживаемости (97,5 % против 89,4 %) и частоты рецидивов через 2 года (6,0 % против 16,1 %). Также по результатам исследования ECOG-1308 (Eastern Cooperative Oncology — Восточная объединенная онкологическая группа), в ходе которого для лечения пациентов с местно-распространенной ВПЧ-положительной ПККР использовалась индукционная химиотерапия, было обнаружено, что проведение 3 ее циклов с применением цисплатина, паклитаксела и цетуксимаба в 70 % случаев дает полный клинический ответ. Это позволяет выявить больных, которым можно снизить дозу облучения до 54 Гр [68]. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были зарегистрированы соответственно у 80 и 94 % больных с полным ответом на проведенную индукционную химиотерапию. Результаты других исследований показывают, что ВПЧ-положительная ПККР обладает специфическими биологическими и иммунологическими свойствами и очень чувствительна к консервативным методам лечения [69, 70]. Лучшие клинические исходы у пациентов с данным заболеванием, наблюдаемые, в частности, при использовании лучевой терапии, также могут быть связаны с гиперэкспрессией p16, которая заключается в основном в разрушении комплекса между циклином D1 и CDK4/6. В ходе рандомизированного исследования II фазы ECOG-3311 (NCT01898494) изучались результаты

трансоральной хирургии и применения в дальнейшем низкодозной или стандартной лучевой терапии при лечении пациентов с ВПЧ-положительной ПККР стадии III–IVA. В многоцентровом исследовании ORATOR2 II фазы пациенты с ВПЧ-положительной ПККР (стадия T1–2N0–2) были рандомизированы на 2 группы: деэскалации первичной лучевой терапии (60 Гр) и сопутствующей химиотерапии и трансоральной хирургии и деэскалации адъювантной лучевой терапии (50–60 Гр) [71]. Результаты подобных исследований позволяют повысить качество жизни больных, снизить токсичность проводимых противоопухолевых мер и улучшить показатели выживаемости.

### Заключение

Точное определение наличия ВПЧ при ПККР очень важно для создания генетического профиля опухоли и дальнейшего планирования лечения и должно входить в рутинную диагностику, поскольку транскрипционный активный ВПЧ определяет этот подтип карциномы головы и шеи. Плоскоклеточная карцинома возникает в относительно молодом возрасте, имеет высокую чувствительность к лечению и специфическую иммунологическую картину развития.

При данном заболевании следует ограничивать агрессивное лечение, соблюдая определенные принципы. При ВПЧ-положительных ПККР деэскалации лечения играет большую роль, поэтому важно совершенствовать методы стратификации риска у ВПЧ-положительных пациентов. Опухоли, ассоциированные с ВПЧ, связаны с иммунологическим микроокружением, которое влияет на терапевтический эффект. Соответственно, чем сильнее иммуносупрессивный профиль в микроокружении опухоли, тем слабее реакция на лечение, хуже его результаты и ниже показатели выживаемости пациентов. Поэтому сокращение объема лечения при ведении больных с выраженным инфильтратом иммунных клеток в ВПЧ-положительных опухолях может быть оправданно, открывает большие возможности для деэскалации лечения и повышает уровень рентабельности лечения. Факторами, способствующими ускользанию опухолевых клеток от иммунной системы человека, также являются установленная репликация вирусной ДНК (не более 50–100 копий в клетке), отсутствие виремии и лизиса поврежденных клеток. Согласно данным исследований, не все пациенты с ВПЧ-ассоциированными ПККР имеют благоприятный прогноз. Существует подгруппа больных с низкими показателями выживаемости, и, к сожалению, современные методы стратификации риска до сих пор не позволяют ее определить. Для поиска решений обозначенных проблем необходимы дальнейшие научные исследования.



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

- Borrel A. Le problème du cancer. Bull Inst Pasteur 1907;5:497–512, 545, 593–608, 642–62.
- Мамедова С.М. К 100-летию вирусной теории рака. Биомедицина 2003;2:31–6. [Mamedova S.M. to the 100th anniversary of the viral theory of cancer. Biomedicina = Biomedicine 2003;2:31–6. (In Russ.)].
- Syrjänen K., Syrjänen S., Lamberg M. et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. Int J Oral Surg 1983;12(6):418–24. DOI: 10.1016/s0300-9785(83)80033-7.
- Dal Maso L., Torelli N., Biancotto E. et al. Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a reanalysis of case-control studies using bi-dimensional spline models. Eur J Epidemiol 2016;31(4):385–93.
- McAfee T., Davis K.C., Alexander R.L.Jr. et al. Effect of the first federally funded U.S. antismoking national media campaign. Lancet 2013;382(9909):2003–11.
- Augustin J., Outh-Gauer S., Mandavit M. et al. Evaluation of the efficacy of the 4 tests (p16 immunocytochemistry, polymerase chain reaction, DNA, and RNA *in situ* hybridization) to evaluate a human papillomavirus infection in head and neck cancers: a cohort of 348 French squamous cell carcinomas. Hum Pathol 2018;78:63–71. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.04.006.
- Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
- Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П. и др. ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи 2019;9(2):71–80. [Gevorkov A.R., Boyko A.V., Polyakov A.P. et al. HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report). Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):71–80. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80.
- Boscico Rizzo P., Pawlita M., Holzinger D. From HPV-positive towards HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas. Cancer Treat Rev 2016;42:24–9. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.10.009.
- De Martel C., Georges D., Bray F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health 2020;8(2):e180–e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
- Zamani M., Grønhoj C., Jensen D.H. et al. The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer: an 18-year Danish population-based study with 2,169 patients. Eur J Cancer 2020;134:52–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.027.
- Mahal B.A., Catalano P.J., Haddad R.I. et al. Incidence and demographic burden of HPV-associated oropharyngeal head and neck cancers in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2019;28(10):1660–67. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0038.
- Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018;47:14–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
- Wittekindt C., Wagner S., Bushnak A. Increasing incidence rates of oropharyngeal squamous cell carcinoma in Germany and significance of disease burden attributed to human papillomavirus. Cancer Prev Res (Phila) 2019;12(6):375–82. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0098.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Castellsagué X., Alemany L., Quer M. ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. J Natl Cancer Inst 2016;108(6):djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403.
- Chaturvedi A.K., Graubard B.I., Broutian T. et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. J Clin Oncol 2018;36(3):262–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.0141.
- Gillison M.L., Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2015;33(29):3235–42. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
- Carlander A.F., Grønhoj Larsen C., Jensen D.H. et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. Eur J Cancer 2017;70:75–82. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.015.
- Haeggbloom L., Åhrlund-Richter A., Mirzaie L. et al. Differences in gene expression between high-grade dysplasia and invasive HPV+ and HPV– tonsillar and base of tongue cancer. Cancer Med 2019;8(14):6221–32. DOI: 10.1002/cam4.2450.
- Haeggbloom L., Attoff T., Yu J. et al. Changes in incidence and prevalence of human papillomavirus in tonsillar and base of tongue cancer during 2000–2016 in the Stockholm region and Sweden. Head Neck 2019;41(6):1583–90. DOI: 10.1002/hed.25585.
- Henneman R., Van Monsjou H.S., Verhagen C.V. et al. Incidence changes of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma and effects on survival in the Netherlands Cancer Institute, 1980–2009. Anticancer Res 2015 Jul;35(7):4015–22.
- Schache A.G., Powell N.G., Cuschieri K.S. et al. HPV-related oropharynx cancer in the united kingdom: an evolution in the understanding of disease etiology. Cancer Res 2016;76(22):6598–606. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0633.
- Mirghani H., Bellera C., Delaie J. et al. Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France. Cancer Epidemiol 2019;61:89–94. DOI: 10.1016/j.canep.2019.05.007.
- Schwartz M.R., Bishop J.A. New evidence-based guideline for HPV testing in head and neck cancers. J Am Soc Cytopathol 2018;7(5):282–6. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.06.001.
- Стукань А.И., Бодня В.Н., Дулина Е.В. и др. Роль вируса папилломы человека в развитии рака ротоглотки. Кубанский научный медицинский вестник 2016;5:154–7. [Stukan A.I., Bodnya V.N., Dulina E.V. et al. The role of the human papillomavirus in the development of oropharyngeal cancer. Kubanskii nauchnii medicinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin 2016;5:154–7. (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-154-157.
- Chaturvedi A.K., Zumsteg Z.S. A snapshot of the evolving epidemiology of oropharynx cancers. Cancer 2018;124(14):2893–6. DOI: 10.1002/cncr.31383.
- Cancers Associated with Human Papillomavirus, United States – 2013–2017. USCS Data Brief. 2020;18.
- Perry M.E. The specialised structure of crypt epithelium in the human palatine tonsil and its functional significance. J Anat 1994;185(Pt 1):111–27.

30. O'Sullivan B., Huang S.H., Su J. et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):440–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
31. Gelwan E., Malm I.J., Khararjian A. et al. Nonuniform distribution of high-risk human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the oropharynx: rethinking the anatomic boundaries of oral and oropharyngeal carcinoma from an Oncologic HPV perspective. *Am J Surg Pathol* 2017;41(12):1722–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000929.
32. Pan C., Issaeva N., Yarbrough W.G. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers Head Neck* 2018;3:12. DOI: 10.1186/s41199-018-0039-3.
33. Sano D., Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2016;21(5):819–26. DOI: 10.1007/s10147-016-1005-x.
34. Bravo I.G., Féléz-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health* 2015;2015(1):32–51. DOI: 10.1093/emph/eov003.
35. Walline H.M., Komarek C.M., McHugh J.B. et al. Genomic Integration of High-Risk HPV alters gene expression in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 2016;14(10):941–52. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0105.
36. Bzhalava Z., Arroyo Mühr L.S., Dillner J. Transcription of human papillomavirus oncogenes in head and neck squamous cell carcinomas. *Vaccine* 2020;38(25):4066–70. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.04.049.
37. Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11(1):9–22. DOI: 10.1038/nrc2982.
38. Vats A., Trejo-Cerro O., Thomas M., Banks L. Human papillomavirus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Res* 2021;11:200213. DOI: 10.1016/j.tvr.2021.200213.
39. Kulaberglu Y., Gundogdu R., Hergovich A. The role of p53/p21/p16 in DNA-damage signaling and DNA repair. *Genome Stability* 2016;243–56. DOI: 10.1016/b978-0-12-803309-8.00015-x.
40. Taberna M., Mena M., Pavón M.A. et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(10):2386–98. DOI: 10.1093/annonc/mdx304.
41. McLaughlin-Drubin M.E., Park D., Munger K. Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(40):16175–80. DOI: 10.1073/pnas.1310432110.
42. Saito Y., Yoshida M., Omura G. et al. Prognostic value of p16 expression irrespective of human papillomavirus status in patients with oropharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(9):828–36. DOI: 10.1093/jjco/hyv08543.
43. Pannone G., Rodolico V., Santoro A. et al. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 immunohistochemistry, consensus PCR HPV-DNA, and *in situ* hybridization. *Infect Agent Cancer* 2012;7:4. DOI: 10.1186/1750-9378-7-4.
44. Prigge E.S., Arbyn M., von Knebel Doeberitz M., Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16<sup>INK4a</sup> immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140(5):1186–98. DOI: 10.1002/ijc.30516.
45. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129.
46. Saito Y., Koya J., Araki M. et al. Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes. *Nature* 2020;582(7810):95–9. DOI: 10.1038/s41586-020-2175-2.
47. Evans M., Newcombe R., Fiander A. et al. Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. *BMC Cancer* 2013;13:220. DOI: 10.1186/1471-2407-13-220.
48. Стукань А.И., Порханов В.А., Бодня В.Н. и др. Молекулярно-генетический профиль плоскоклеточного рака головы и шеи. Медицинский вестник Юра России 2018;9(3):50–7. [Stukan A.I., Porkhanov V.A., Bodnya V.N. et al. Molecular-genetic profile of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Medicinskii vestnik Yuga Rossii* = Medical Bulletin of the South of Russia 2018;9(3):50–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-50-57.
49. Bussu F., Ragin C., Boscolo-Rizzo P. et al. HPV as a marker for molecular characterization in head and neck oncology: Looking for a standardization of clinical use and of detection method(s) in clinical practice. *Head Neck* 2019;41(4):1104–1111. DOI: 10.1002/hed.25591.
50. Fakhry C., Lacchetti C., Rooper L.M. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: ASCO clinical practice guideline endorsement of the College of American Pathologists guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(31):3152–61. DOI: 10.1200/JCO.18.00684.
51. Lewis J.S. Jr., Beadle B., Bishop J.A. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(5):559–97. DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.
52. Chi J., Preeshagul I.R., Sheikh-Fayyaz S. et al. Evaluating of HPV-DNA ISH as an adjunct to p16 testing in oropharyngeal cancer. *Future Sci OA* 2020;6(9):FSO606. DOI: 10.2144/fsoa-2020-0052.
53. Seethala R.R. Head and neck pathology. *Surg Pathol Clin* 2017;10(1):ix. DOI: 10.1016/j.path.2016.12.001.
54. Mariz B.A.L.A., Kowalski L.P., William W.N. Jr. et al. Latin American Cooperative Oncology Group – Brazilian Group of Head and Neck Cancer. Global prevalence of human papillomavirus-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma following the ASCO guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;156:103116. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103116.
55. Gougousis S., Mouchtaropoulou E., Besli I. et al. HPV-related oropharyngeal cancer and biomarkers based on epigenetics and microbiome profile. *Front Cell Dev Biol* 2021;8:625330. DOI: 10.3389/fcell.2020.625330.
56. Fung N., Faraji F., Kang H., Fakhry C. The role of human papillomavirus on the prognosis and treatment of oropharyngeal carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017 Sep;36(3):449–61. DOI: 10.1007/s10555-017-9686-9.
57. Stjernström K.D., Jensen J.S., Jakobsen K.K. et al. Current status of human papillomavirus positivity in oropharyngeal squamous cell carcinoma in Europe: a systematic review. *Acta Otolaryngol* 2019;139(12):1112–6. DOI: 10.1080/00016489.2019.1669820.
58. Durst M., Gissmann L., Ikenberg H. et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(12):3812–5.
59. Mandal R., Şenbabaoglu Y., Desrichard A. et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829. DOI: 10.1172/jci.insight.89829.
60. Oguejiofor K., Hall J., Slater C. et al. Stromal infiltration of CD8 T cells is associated with improved clinical outcome in HPV-positive oropharyngeal squamous

- carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(6):886–93. DOI: 10.1038/bjc.2015.277.
61. Lechien J.R., Seminerio I., Descamps G. et al. Impact of HPV infection on the immune system in oropharyngeal and non-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review. *Cells* 2019;8(9):1061. DOI: 10.3390/cells8091061.
  62. Wuerdemann N., Gültekin S.E., Pütz K. et al. PD-L1 expression and a high tumor infiltrate of CD8+ lymphocytes predict outcome in patients with oropharyngeal squamous cells carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5228. DOI: 10.3390/ijms21155228.
  63. Yoo S.H., Ock C.Y., Keam B. et al. Poor prognostic factors in human papillomavirus-positive head and neck cancer: who might not be candidates for de-escalation treatment? *Korean J Intern Med* 2019;34(6): 1313–23. DOI: 10.3904/kjim.2017.397.
  64. Westra W.H., Lewis J.S.Jr. Update from the 4<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Oropharynx. *Head Neck Pathol* 2017;11(1):41–7. DOI: 10.1007/s12105-017-0793-2.
  65. Westra W.H. The pathology of HPV-related head and neck cancer: implications for the diagnostic pathologist. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(1):42–53. DOI: 10.1053/j.semmp.2015.02.023.
  66. Tsai S.C., Huang J.Y., Lin C. et al. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(7):e14436. DOI: 10.1097/MD.00000000000014436.
  67. Mehanna H., Robinson M., Hartley A. et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10166):51–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.
  68. Marur S., Li S., Cmelak A.J. et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx-ECOG-ACRIn Cancer Research Group. *J Clin Oncol* 2017;35(5):490–97. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3300.
  69. Würdemann N., Wagner S., Sharma S.J. et al. Prognostic Impact of AJCC/UICC 8<sup>th</sup> edition new staging rules in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Front Oncol* 2017;7:129. DOI: 10.3389/fonc.2017.00129.
  70. Yakin M., Seo B., Hussaini H. et al. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Aust Dent J* 2019;64(1):11–8. DOI: 10.1111/adj.12652.
  71. Nichols A.C., Lang P., Prisman E. et al. Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR2): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2020;20(1):125. DOI: 10.1186/s12885-020-6607-z.

#### Вклад авторов

Д.Ш. Полатова: руководство исследовательской группой, получение данных для анализа, научное редактирование статьи;  
А.Ю. Мадаминов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

#### Authors' contribution

D.Sh. Polatova: leadership of the research group, obtaining data for analysis, scientific editing of the article;  
A.Yu. Madaminov: reviewed publication related to the study, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Полатова / D.Sh. Polatova: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>  
А.Ю. Мадаминов / A.Yu. Madaminov: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3746>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 31.05.2021. Принята к публикации: 24.06.2021.

Article submitted: 31.05.2021. Accepted for publication: 24.06.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-41-49



# Коррекция нарушений приема пищи у больных раком полости рта и ротоглотки после реконструктивно-пластических операций

Е.А. Красавина, Е.Л. Чойнзонов, Д.Е. Кульбакин, В.А. Алексеев

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5

**Контакты:** Елена Александровна Красавина [krasavinaea@mail2000.ru](mailto:krasavinaea@mail2000.ru)

**Цель исследования** – в сравнительном аспекте изучить степень и возможность коррекции нарушений приема пищи у больных раком полости рта и ротоглотки после хирургического лечения с применением различных методик реконструктивно-пластических операций для возмещения послеоперационных дефектов.

**Материалы и методы.** Изучены показатели нарушений приема пищи у 56 больных раком органов полости рта и ротоглотки II–IV стадии опухолевого процесса в возрасте от 26 до 70 лет, которые возникли после хирургического вмешательства в объеме гемиглоссэктомии и глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом. В 1-й исследуемой группе реконструкция языка выполнена при помощи ротированных лоскутов (при гемиглоссэктомии – подбородочным лоскутом; при глоссэктомии – пекторальным лоскутом). Во 2-й группе для реконструкции языка использовались свободные реvascularизированные лоскуты. После гемиглоссэктомии применяли лучевой лоскут, медиальный суральный перфорантный лоскут, кожно-фасциальный переднебоковой лоскут бедра. Для реконструкции языка после глоссэктомии использовался кожно-мышечный переднебоковой лоскут бедра.

Комбинированное лечение и послеоперационные реабилитационные мероприятия выполнялись в НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра. Для исправления нарушений приема пищи применялись комплекс упражнений для активизации подвижности и тренировки групп мышц, участвующих в жевании и глотании, а также постуральная коррекция. Путем опроса подгрупп пациентов проведен сравнительный анализ показателей нарушения приема пищи по 8 критериям: подвижность и координация мимических мышц и реконструированного языка; повышенная чувствительность в полости рта; наличие аспирации и носовой регургитации; субъективные трудности пациентов. Учитывались время до начала реабилитации и ее продолжительность. Опрос больных проводился до начала комбинированного лечения, в начале реабилитации и после ее завершения.

**Результаты.** Проведение реабилитационных мероприятий позволило добиться хороших функциональных результатов во всех исследуемых группах. После окончания реабилитации все пациенты принимают пищу через естественные пути. Восстановление глотания и жевания возможно за счет активизации подвижности сохранных анатомических структур, а также координации работы собственных тканей и трансплантированного лоскута. В подгруппах больных после гемиглоссэктомии лучшие показатели были отмечены у пациентов группы 2а, которым реконструкция языка выполнена при помощи свободных реvascularизированных лоскутов. В подгруппах больных после глоссэктомии большинство исследуемых нами параметров не имели статистически значимых различий в значениях. Однако необходимо отметить, что в группе 2б временной промежуток от даты хирургического лечения до начала реабилитации существенно больше, чем в группе 1б.

**Выводы.** Применение микрососудистой техники оперативного вмешательства с использованием различных донорских лоскутов создает основу для более полного функционального восстановления и расширяет реабилитационный потенциал пациентов после хирургического лечения рака органов полости рта и ротоглотки.

**Ключевые слова:** рак органов полости рта и ротоглотки, нарушения приема пищи, глоссэктомия, гемиглоссэктомия, реконструктивно-пластические операции

**Для цитирования:** Красавина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Алексеев В.А. Коррекция нарушений приема пищи у больных раком полости рта и ротоглотки после реконструктивно-пластических операций. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):41–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-41-49.



## Correction of eating disorders in patients with oral and oropharyngeal cancer after reconstructive plastic surgery

E.A. Krasavina, E.L. Choyznzonov, D.E. Kulbakain, V.A. Aleekseev

Research Institute of Oncology, Tomsk Research Medical Center of the Russian Academy of Science; 5, Kooperativny Ln., Tomsk 634009, Russia

**Contacts:** Elena Aleksandrovna Krasavina [krasavinaea@mail2000.ru](mailto:krasavinaea@mail2000.ru)

**The study objective** – to evaluate the feasibility of correcting eating disorders in patients undergoing surgery for oral and oropharyngeal cancers using various reconstructive techniques to restore postoperative defects.

**Materials and methods.** Between 2012 and 2019, a total of 56 patients with stage II–IV oral and oropharyngeal cancer underwent reconstructive surgery after either hemiglossectomy or glossectomy. The patients ranged in age from 26 to 70 years. The patients were divided into two groups. Group I consisted of 36 (64.3 %) patients who underwent tongue reconstruction using rotation flaps. For reconstruction of hemiglossectomy defects, a chin flap was used, and for reconstruction of glossectomy defects, a pectoral flap was used. Group II comprised 20 (35.7 %) patients who underwent tongue reconstruction using free revascularized flaps. For the tongue reconstruction after hemiglossectomy, the radial flap, medial sural perforator flap and fasciocutaneous anterolateral thigh flap were used. For the tongue reconstruction after glossectomy, the fasciocutaneous anterolateral thigh flap was used. The acts of chewing and swallowing were restored during speech rehabilitation due to the activation and coordination of the work of the muscles of the cheeks, lips, soft palate, pharynx, and the reconstructed tongue. Eating disorders were assessed by interviewing patients. A comparative analysis of eating disorders included mobility and coordination of facial muscles and reconstructed tongue, increased sensitivity in the oral cavity, the presence of aspiration and nasal regurgitation, and subjective difficulties of patients. The time before the start of rehabilitation and its duration were taken into account. Patients were interviewed before the start of the combined treatment, at the beginning and after the completion of rehabilitation.

**Results.** After the completion of rehabilitation, all patients received food by the oral route. The best outcomes were achieved in group 2a patients, who underwent tongue reconstruction with free revascularized flaps. This group of patients had a lower percentage of the asymmetry of facial muscles and limited mobility of the tongue compared to other groups of patients.

In the subgroups of patients undergoing glossectomy, most of the studied parameters did not have statistically significant differences in values. However, it should be noted that in group 2b, the period from the date of surgical treatment to the beginning of rehabilitation was significantly longer than in group 1b.

**Conclusion.** The use of the microvascular surgical techniques using various donor flaps creates the basis for a more complete functional recovery and expands the rehabilitation potential of patients after surgical treatment of oral and oropharyngeal cancer.

**Key words:** oral and oropharyngeal cancer, eating disorders, glossectomy, hemiglossectomy, reconstructive surgery

**For citation:** Krasavina E.A., Choyznzonov E.L., Kulbakain D.E., Aleekseev V.A. Correction of eating disorders in patients with oral and oropharyngeal cancer after reconstructive plastic surgery. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(2):41–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-41-49.

### Введение

Прием пищи как физиологический акт направлен на поддержание нормального течения процессов жизнедеятельности, восполнение запаса энергии и реализацию процессов роста и развития. При отсутствии каких-либо нарушений прием пищи является естественным процессом и осуществляется физиологически адекватным путем, т.е. через ротовую полость, с помощью пережевывания и проглатывания пищи. Жевание – сложный рефлекторный акт, состоящий из последовательных сокращений жевательной мускулатуры. Движения нижней челюсти происходят в вертикальном и горизонтальном направлениях, в результате чего пища разрывается на части и тщательно перетирается зубами обеих челюстей. Из механически обработанной и пропитанной слюной пищевой массы с помощью рефлекторных движений мышц щек и языка формиру-

ется пищевой комок (болюс), который затем проглатывается. Глотание – координированная мозгом последовательность произвольных и непроизвольных (рефлекторных) движений, обеспечивающих продвижение содержимого полости рта через глотку в пищевод и желудок. Акт глотания имеет 3 последовательные фазы (стадии): ротовую (оральную), глоточную (фарингеальную) и пищеводную. Нарушение жевания и глотания приводит к аспирации жидкости и пищи в дыхательные пути, становится причиной обезвоживания, нарушения энергетического обмена и снижения массы тела, что существенно ухудшает качество жизни [1–3].

Нарушения жевания и глотания отмечаются практически у 100 % больных раком полости рта и ротоглотки, перенесших хирургический этап комбинированного лечения, поскольку во время оперативного вмешательства выполняется удаление части языка

в едином блоке с тканями дна и другими структурами полости рта и ротоглотки. Согласно общепринятой классификации дисфагий, у данной категории пациентов возникает органическая (механическая) дисфагия.

В России на протяжении последних 10 лет отмечается увеличение заболеваемости раком полости рта и ротоглотки [3]. Большинству пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием показано комбинированное лечение, неотъемлемой частью которого является хирургический компонент [4, 5].

Для большинства больных нарушения жевания и глотания — тяжелая психологическая травма. Такие нарушения влекут за собой необходимость изменения привычного способа приема пищи и жидкости, значительно ухудшающего качество жизни и неблагоприятно влияющего на психоэмоциональный и социальный статус. Все это обосновывает высокую актуальность реабилитации после хирургического лечения [6, 7].

В настоящее время для улучшения эстетического и функционального результатов применяются реконструктивно-пластические хирургические операции для замещения резецированных структур зоны вмешательства с использованием различных донорских тканей [8].

Внедрение реконструктивно-пластических методик хирургического вмешательства позволяет одномоментно заместить возникшие дефекты и способствует более полной функциональной реабилитации. Эффективность лечения пациентов может оцениваться как по непосредственным показателям и продолжительности жизни после операции, так и по функциональным результатам, характеризующим качество жизни. Выбор способа реконструктивно-пластического вмешательства с учетом особенностей злокачественного образования и возможностей послеоперационной реабилитации позволит существенно улучшить функциональное восстановление пациента [9, 10].

Таким образом, актуальность проблемы восстановления приема пищи у больных раком полости рта и ротоглотки обусловлена ростом заболеваемости и тяжестью послеоперационных дефектов, требующих реконструктивно-пластических вмешательств. Также важен анализ эффективности послеоперационной реабилитации с учетом различных видов реконструктивно-пластической операции.

**Цель исследования** — оценка степени нарушения приема пищи у больных раком полости рта и ротоглотки на этапах комбинированного лечения и реабилитации в зависимости от методики реконструктивно-пластических вмешательств для замещения послеоперационных дефектов.

### Материалы и методы

В исследование были включены 56 больных раком органов полости рта и ротоглотки с распространенно-

стью опухолевого процесса II–IV стадии, проходившие комбинированное лечение и речевую реабилитацию в НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра в период с 2012 по 2019 г. Среди них 30 (53,6 %) мужчин и 26 (46,4 %) женщин. Возраст пациентов варьировал от 26 до 70 лет; 43 (76,8 %) пациента были в возрасте до 60 лет. Согласно международной классификации TNM (Tumor, Nodus and Metastasis) 8-го пересмотра, больные были разделены следующим образом: T1 — 2 (3,6 %) пациента, T2 — 32 (57,1 %), T3 — 18 (32,1 %), T4 — 4 (7,2 %), N1 — 13 (23,2 %), N2 — 5 (8,9 %) человек.

Пациентам, включенным в исследование, в процессе комбинированного лечения выполнялось хирургическое вмешательство в объеме резекции тканей языка: гемиглоссэктомия или глоссэктомия. Гемиглоссэктомия включала резекцию 1/2 языка без корня с резекцией мышц дна полости рта на стороне поражения, а глоссэктомия — удаление языка без корня с резекцией мышц дна полости рта с одной или двух сторон. В 8 (14,3 %) случаях при тесном прилегании и распространении опухоли на слизистую альвеолярного отростка нижней челюсти проводилась плоскостная резекция нижней челюсти с сохранением ее непрерывности. Всем больным, включенным в исследование, одновременно с операцией на полости рта выполнялась шейная лимфодиссекция с одной (30 (53,6 %) случаев) или двух (26 (46,4 %) случаев) сторон.

В зависимости от способа реконструкции языка и полости рта пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю исследуемую группу вошли 36 (64,3 %) больных, которым реконструкция языка выполнена при помощи ротированных лоскутов. В данной группе больные были разделены на 2 подгруппы в зависимости от объема резекции. В 1-ю подгруппу (группа 1а) вошли 29 (51,8 %) пациентов, которым была выполнена гемиглоссэктомия, во 2-ю (группа 2б) — 7 (12,5 %) пациентов, которым была проведена глоссэктомия. Для реконструкции языка при выполнении гемиглоссэктомии использовался подбородочный лоскут, при глоссэктомии — пекторальный лоскут.

Во 2-ю исследуемую группу вошли 20 (35,7 %) больных, которым была выполнена реконструкция языка с применением свободных ревааскуляризированных лоскутов. В данной группе пациенты также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от объема резекции тканей языка. В 1-ю подгруппу (группа 2а) вошли 15 (26,6 %) пациентов, которым была выполнена гемиглоссэктомия, во 2-ю (группа 2б) — 5 (8,9 %) пациентов, которым была проведена глоссэктомия. Для реконструкции языка при выполнении гемиглоссэктомии использовались: лучевой лоскут — в 1 (1,79 %) случае, медиальный суральный перфорантный лоскут — в 5 (8,9 %), кожно-фасциальный переднебоковой лоскут бедра — в 9 (16,1 %) случаях. Для реконструкции языка после

глоссэктомии в 5 (8,9 %) случаях использовался кожно-мышечный переднебоковой лоскут бедра.

Восстановление жевания и глотания проходило в рамках речевой реабилитации путем активизации и координации работы мышц щек, губ, мягкого неба, глотки и реконструированного языка. Соответствующие упражнения входят в методику восстановления речевой функции, разработанную в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра (патент № 2694516 от 15 июля 2019 г.).

Оценку нарушения приема пищи проводили с помощью опроса больных. Анализировались трудности при жевании и глотании пищи разной консистенции, наличие аспирации, носовой регургитации, вкусовых и тактильных, болевых ощущений и повышенной чувствительности в полости рта при приеме пищи. Результаты оценивались по бинарной шкале: «да» — наличие нарушения; «нет» — отсутствие нарушения.

Объективное обследование начинали с оценки положения органов, участвующих в глотании в покое и в динамике, состояния общей подвижности мышц губ, щек и язычной мускулатуры при спонтанной речи. Тестирование проводилось до начала комбинированного лечения, в начале и после окончания речевой реабилитации.

Противопоказаниями для проведения речевой реабилитации выступили: признаки прогрессирования опухолевого процесса (метастазирование в регионарные лимфатические узлы шеи, продолженный рост опухоли); орофарингостома, фарингосвищи, диастаз швов, некроз лоскута, остеомиелит и неудовлетворительное общее состояние больного.

Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 9.0 с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для зависимых переменных. На основании критерия  $t$  по таблице Стьюдента определялась вероятность различия ( $p$ ). Различие считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ . Использовались медианные оценки ( $Me$ ) 2 случайных величин для каждой группы пациентов: «количество дней от хирургического вмешательства до начала речевой реабилитации» и «количество дней от начала речевой реабилитации до начала коррекции звукопроизношения». Медиана временной выборки использована как альтернатива средней арифметической, так как она устойчива к аномальным отклонениям (выбросам). Количественная оценка исследуемых явлений в ряде случаев представлена в виде относительной величины (%).

## Результаты

После поступления больного в стационар и проведения комплексного обследования со стадированием опухолевого процесса по международной классифика-

ции TNM 8-го пересмотра для определения оптимальной тактики лечения логопед проводил первичный осмотр с целью оценки речевой функции и проблем при приеме пищи. Для фиксирования всех имеющихся нарушений на пациента заводилась логопедическая карта.

**Нарушения приема пищи до начала комбинированного лечения.** Со слов больных оценивались затруднения, возникающие при приеме пищи. В основном они касались болевых ощущений и повышенной чувствительности в полости рта. Большинство пациентов во всех исследуемых группах отмечали повышенную чувствительность в полости рта при приеме пищи и существенные болевые ощущения; самый высокий показатель болевых ощущений был в группе 1б — 5 (71,4 %) пациентов, которым выполнена глоссэктомия с реконструкцией ротированным лоскутом. В этой же группе наблюдалось большее количество больных с жалобами на затруднения при глотании пищи и необходимость повторных глотков. При инфильтративной форме роста злокачественной опухоли поражаются мышцы и структуры полости рта и ротоглотки, участвующие в глотании. Движение данных структур при проглатывании пищи и жидкости бывает затруднено, вызывает болевые ощущения и дискомфорт. Пациенты объясняли возникающие трудности болевыми ощущениями при глотании. Различия нарушений обусловлены, прежде всего, локализацией и размерами злокачественной опухоли. В группах 1б и 2б отмечались более высокая распространенность опухолевого процесса и, как следствие, больше жалоб на повышенную чувствительность и болевые ощущения в полости рта. Никто из пациентов не предъявлял жалоб на поперхивание пищей любой консистенции и наличие носовой регургитации (см. таблицу).

При первичном осмотре проводилась беседа, в ходе которой логопед рассказывал о возможности послеоперационной реабилитации. Беседа имела психотерапевтическую направленность и позволяла не только оценить наличие затруднения в жевании и глотании, но и успокоить больного перед предстоящим хирургическим лечением, создать мотивационную основу для дальнейшей совместной работы по восстановлению нарушенных функций.

К речевой реабилитации приступали на 16–32-й день после хирургического лечения (группа 1а:  $Me = 16,8$ ; группа 1б:  $Me = 18,4$ ; группа 2а:  $Me = 21,6$ ; группа 2б:  $Me = 23,2$ ) только при условии полного заживления послеоперационной раны и удаления назогастрального зонда. Обязательно проводился совместный осмотр пациента хирургом-онкологом и логопедом.

На первом занятии логопед проводил обследование речевой функции, спрашивал пациентов о наличии трудностей при приеме пищи, чтобы оценить объем и степень возникших в результате хирургического лечения нарушений.

**Нарушения приема пищи на этапе после хирургического лечения.** Асимметрия мышц губ и щек наблюдалась у большинства пациентов во всех исследуемых группах; в группе 2б она составила 100 % (5 больных).

В послеоперационном периоде все пациенты находились на энтеральном питании через назогастральный зонд, предполагающем введение питательных веществ в желудочно-кишечный тракт, минуя ротовую полость, и являющемся одной из разновидностей искусственного питания. Назогастральный зонд — тонкая гибкая полая трубка, проходящая через нос и пищевод в желудок. Зонд на постоянной основе устанавливался на 1–3 нед. Длительность периода энтерального питания зависела от заживления послеоперационной раны. В случае отсутствия осложнений и благоприятного течения послеоперационного периода лечащий врач считал возможным удалить назогастральный зонд.

В послеоперационном периоде у больных возникали трудности при приеме пищи и жидкости. Вследствие этого качество их жизни резко ухудшалось. У пациентов после операций на полости рта и ротоглотки нарушалась ротовая и глоточная фазы глотания. В тех случаях, когда расстройство глотания представляло угрозу для жизни больного, было показано питание через назогастральный зонд (см. таблицу).

Пациентам предлагали перейти на прием пищи в виде напитков глотками (сипинг) или через трубочку. Применялись жидкие готовые к употреблению или приготовленные из порошка гиперкалорические смеси (по показаниям). Далее питание строилось по принципу постепенного перехода на пищу более густой консистенции. При этом соблюдались общие принципы диетотерапии хирургических больных, применение которых необходимо для повышения эффективного лечения, и учитывались индивидуальные противопоказания.

На момент начала логопедических занятий на зондовом питании находились: 1 пациент (14,3 %) в группе 1б; 1 пациент (6,7 %) в группе 2а; 2 пациента (40 %) в группе 2б.

Проблемы, связанные с приемом пищи, могут быть как незначительными, так и серьезно влияющими на жизнь пациента. Некоторые трудности временные — они исчезают по мере активизации мышц, участвующих в акте глотания, с помощью специальных упражнений, входящих в методику речевой реабилитации. В ряде случаев проблемы могут быть серьезнее, и времени на их решение требуется больше. Специфика расстройств обусловлена объемом хирургического вмешательства.

Затруднения при проглатывании пищи, которые проявлялись в необходимости повторного глотка, присутствовали у пациентов всех исследуемых групп. Большинство трудностей отмечались в группе 1б — у 5 (71,4 %) пациентов. Также в этой группе наблюдалось наибольшее количество больных с повышенной

чувствительностью полости рта при приеме пищи (2 (28,6 %) случая). У пациентов других групп не отмечалось повышенной чувствительности во рту.

Тридцати шести (64,3 %) пациентам во время хирургического вмешательства была наложена превентивная трахеостома. На момент начала занятий у 23 (41,1 %) больных трахеостомическое отверстие не было закрыто; в этих случаях оно плотно заклеивалось.

При осмотре органов артикуляции резкое ограничение подвижности культи языка (вправо-влево, вверх-вниз, вперед-назад) отмечалось у 56 (100 %) пациентов. В начале речевой реабилитации язык был полностью неподвижен у 3 (42,9 %) больных из группы 1б и у 4 (80 %) — из группы 2б.

Мы оценили возможность пациентов принимать пищу различной консистенции (жидкой, полужидкой, измельченной, твердой), проанализировали полученные результаты и сравнили их с объективным статусом больных на этапе до начала комбинированного лечения и после хирургического вмешательства. Мы также установили, что часть пациентов на дооперационном этапе носили съемные зубные протезы, которыми в послеоперационном периоде пользоваться не могли вследствие деформации анатомических структур. Часть пациентов из-за отсутствия зубов (зубных протезов) на дооперационном этапе уже питались полужидкой или измельченной пищей. У ряда больных зубы были удалены в процессе оперативного лечения, протезирование в этом случае показано не ранее чем через 6 мес после комбинированного лечения. По нашему мнению, возможность принимать пищу различной консистенции не может считаться объективным критерием эффективности лечения и послеоперационной реабилитации, поскольку изначально часть пациентов носит съемные зубные протезы. В послеоперационном периоде съемные зубные протезы не надевают по причине возникших изменений анатомии полости рта. Их ношение рекомендуют возобновлять не ранее чем через 6–8 мес.

Тактика реабилитационных мероприятий планировалась в зависимости от степени послеоперационных нарушений и общего состояния больного. Логопедические занятия должны быть умеренно активными и безопасными для пациента. При выполнении артикуляционных упражнений необходим зрительный контроль, поэтому логопедические занятия проводили перед большим зеркалом, чтобы пациент мог видеть себя и логопеда. Начинали с выполнения 3–4 статических упражнений (удержание артикуляционной позиции в одном положении на счет до пяти) на каждую группу мышц. Контролировались точность, сила и плавность артикуляционных движений. Правильность выполнения оценивалась каждый раз во время занятий. Ежедневно добавлялись новые упражнения, постепенно увеличивались темп и количество повторений.



Нарушения приема пищи на этапах лечения и речевой реабилитации, n (%)

Feeding disorders before and after combination treatment and speech rehabilitation, n (%)

| Критерий<br>Criteria                                                                                                                               | Этап исследования<br>Research stage                            | Реконструкция<br>ротированным лоскутом<br>Reconstruction with a rotated flap |                                                     | Реконструкция свободным реваскуля-<br>ризованным лоскутом<br>Reconstruction with a free revascularized flap |                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                    |                                                                | Группа 1а<br>(ГГЭ, n = 29)<br>Group 1a<br>(HGE, n = 29)                      | Группа 1б<br>(ГЭ, n = 7)<br>Group 1b<br>(GE, n = 7) | Группа 2а<br>(ГГЭ, n = 15)<br>Group 2a<br>(HGE, n = 15)                                                     | Группа 2б<br>(ГЭ, n = 5)<br>Group 2b<br>(GE, n = 5) |
| Асимметрия мимиче-<br>ской мускулатуры<br>(мышц губ и щек)<br>Asymmetry of facial muscles<br>(muscles of the lips and<br>cheeks)                   | До комбинированного<br>лечения<br>Before combination treatment | 0                                                                            | 0                                                   | 1 (6,7)                                                                                                     | 1 (20)                                              |
|                                                                                                                                                    | До реабилитации<br>Before rehabilitation                       | 22 (75,9)                                                                    | 6 (85,7)                                            | 12 (80,0)                                                                                                   | 5 (100,0)                                           |
|                                                                                                                                                    | После реабилитации<br>After of rehabilitation                  | 15 (51,7)                                                                    | 4 (57,1)                                            | 6 (40,0)                                                                                                    | 3 (60,0)                                            |
| Ограничение подвиж-<br>ности реконструиру-<br>ванного языка<br>Restriction of the mobility<br>of the reconstructed tongue                          | До комбинированного<br>лечения<br>Before combination treatment | 6 (20,7)                                                                     | 2 (28,6)                                            | 3 (20,0)                                                                                                    | 2 (40,0)                                            |
|                                                                                                                                                    | До реабилитации<br>Before rehabilitation                       | 29 (100,0)                                                                   | 7 (100,0)                                           | 15 (100,0)                                                                                                  | 5 (100,0)                                           |
|                                                                                                                                                    | После реабилитации<br>After rehabilitation                     | 3 (10,3)                                                                     | 3 (42,9)                                            | 3 (20,0)                                                                                                    | 2 (40,0)                                            |
| Полная неподвижность<br>реконструированного<br>языка<br>Complete immobility<br>of the reconstructed tongue                                         | До комбинированного<br>лечения<br>Before combination treatment | 0                                                                            | 0                                                   | 0                                                                                                           | 0                                                   |
|                                                                                                                                                    | До реабилитации<br>Before rehabilitation                       | 0                                                                            | 3 (42,9)                                            | 0                                                                                                           | 2 (40,0)                                            |
|                                                                                                                                                    | После реабилитации<br>After of rehabilitation                  | 0                                                                            | 0                                                   | 0                                                                                                           | 0                                                   |
| Повышенная чувстви-<br>тельность в полости<br>рта при приеме пищи<br>Hypersensitivity in the<br>mouth when eating                                  | До комбинированного<br>лечения<br>Before combination treatment | 16 (55,2)                                                                    | 5 (71,4)                                            | 9 (60,0)                                                                                                    | 3 (60,0)                                            |
|                                                                                                                                                    | До реабилитации<br>Before rehabilitation                       | 0                                                                            | 2 (28,6)                                            | 0                                                                                                           | 0                                                   |
|                                                                                                                                                    | После реабилитации<br>After of rehabilitation                  | 0                                                                            | 2 (28,6)                                            | 0                                                                                                           | 0                                                   |
| Неудобства при приеме<br>пищи в присутствии<br>посторонних<br>Inconvenience when eating<br>in the presence of strangers                            | До комбинированного<br>лечения<br>Before combination treatment | 3 (10,3)                                                                     | 1 (14,3)                                            | 1 (6,7)                                                                                                     | 1 (20,0)                                            |
|                                                                                                                                                    | До реабилитации<br>Before rehabilitation                       | 19 (65,5)                                                                    | 5 (71,4)                                            | 9 (60,0)                                                                                                    | 3 (60,0)                                            |
|                                                                                                                                                    | После реабилитации<br>After of rehabilitation                  | 7 (24,1)                                                                     | 1 (14,3)                                            | 2 (13,4)                                                                                                    | 1 (20,0)                                            |
| Носовая регургитация<br>(заброс пищи и жидко-<br>сти в полость носа)<br>Nasal regurgitation (reflux<br>of food and fluid into the<br>nasal cavity) | До комбинированного<br>лечения<br>Before combination treatment | 0                                                                            | 0                                                   | 0                                                                                                           | 0                                                   |
|                                                                                                                                                    | До реабилитации<br>Before rehabilitation                       | 2 (6,9)                                                                      | 1 (14,3)                                            | 0                                                                                                           | 1 (20,0)                                            |
|                                                                                                                                                    | После реабилитации<br>After of rehabilitation                  | 0                                                                            | 0                                                   | 0                                                                                                           | 0                                                   |

Окончание таблицы

End of the table

| Критерий<br>Criteria                                                                          | Этап исследования<br>Research stage                         | Реконструкция<br>ротированным лоскутом<br>Reconstruction with a rotated flap |                                                     | Реконструкция свободным реваскуляризованным лоскутом<br>Reconstruction with a free revascularized flap |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                                               |                                                             | Группа 1а<br>(ГГЭ, n = 29)<br>Group 1a<br>(HGE, n = 29)                      | Группа 1б<br>(ГЭ, n = 7)<br>Group 1b<br>(GE, n = 7) | Группа 2а<br>(ГГЭ, n = 15)<br>Group 2a<br>(HGE, n = 15)                                                | Группа 2б<br>(ГЭ, n = 5)<br>Group 2b<br>(GE, n = 5) |
| Аспирация пищи и жидкости в трахеостоме<br>Aspiration of food and fluid into the tracheostomy | До комбинированного лечения<br>Before combination treatment | 0                                                                            | 0                                                   | 0                                                                                                      | 0                                                   |
|                                                                                               | До реабилитации<br>Before rehabilitation                    | 7 (24,1)                                                                     | 3 (42,9)                                            | 4 (26,7)                                                                                               | 2 (40,0)                                            |
|                                                                                               | После реабилитации<br>After of rehabilitation               | 3 (10,3)                                                                     | 1 (14,3)                                            | 2 (13,3)                                                                                               | 1 (20)                                              |
| Болевые ощущения в полости рта при приеме пищи<br>Pain in the mouth when eating               | До комбинированного лечения<br>Before combination treatment | 20 (68,9)                                                                    | 5 (71,4)                                            | 8 (53,3)                                                                                               | 3 (60,0)                                            |
|                                                                                               | До реабилитации<br>Before rehabilitation                    | 14 (48,3)                                                                    | 1 (14,3)                                            | 2 (13,3)                                                                                               | 1 (20,0)                                            |
|                                                                                               | После реабилитации<br>After of rehabilitation               | 2 (6,9)                                                                      | 1 (14,3)                                            | 1 (6,7)                                                                                                | 0                                                   |

**Примечание.** ГМЭ – гемиглоссектомия; ГЭ – глоссектомия.

Note. HGE – hemiglossectomy; GE – glossectomy.

В результате у каждого больного формировался индивидуальный комплекс упражнений, основанный на возможности выполнения тех или иных движений. Логопед инструктировал больного, как правильно выполнять гимнастику. Целью упражнений было восстановление активности и координации работы мышц губ, щек, глотки, мягкого неба и реконструированного языка. По мере улучшения состояния пациента увеличивали количество упражнений, повторений и нагрузку. Для того чтобы реабилитация после операции проходила успешно, пациент должен быть активным и выполнять все упражнения рекомендуемое количество раз.

Для нормализации речевого выдоха проводилась дыхательная гимнастика. Затем приступали к выполнению упражнений для мышц губ, щек, глотки, мягкого неба и артикуляционной гимнастики для реконструированного языка.

Для коррекции нарушений приема пищи применялся комплекс упражнений на активизацию подвижности и тренировки группы мышц, участвующих в глотании. Восстановление акта глотания возможно за счет активизации подвижности сохранных анатомических структур, а также координации работы собственных тканей и трансплантированного лоскута. Для восстановления функции глотания использовались упражнения, направленные на увеличение объема движений

и силы мышц, усиление произвольного контроля над временем и координацией глотка.

Также применяли компенсаторные приемы, такие как обучение правильному положению тела и головы во время глотания, правилам безопасного глотания и гигиены ротовой полости, приема пищи подходящей консистенции.

Поскольку логопеду приходилось работать с пациентами разного возраста, часть из которых были пожилыми людьми, при осмотре артикуляционного аппарата обращалось внимание не только на состояние органов артикуляции, но и на наличие зубных протезов. Следует подчеркнуть, что в послеоперационном периоде зубные протезы больные не используют.

В тех случаях, когда логопедические занятия проводились в рамках комбинированного лечения на фоне послеоперационной лучевой терапии, нагрузка строго дозировалась адекватно состоянию пациента, а реабилитационные мероприятия носили щадящий характер. При появлении лучевых реакций в виде эпителиитов, гиперемии кожных покровов, отека занятия прекращались до купирования возникшего состояния.

Согласно результатам исследования, отмечалось качественное улучшение по всем показателям во всех исследуемых группах. Положительная динамика

восстановления питания наблюдалась в 100 % случаев у всех 56 пациентов (см. таблицу).

Уменьшение асимметрии мимической мускулатуры отмечалось во всех исследуемых группах. Лучший показатель был достигнут в группе 2а: асимметрия уменьшилась с 80 % (12 пациентов) до 40 % (6 пациентов). В группах 1б и 2б после глоссэктомии асимметрия мимической мускулатуры присутствовала у 4 (57,1 %) и 3 (60 %) пациентов соответственно (значения не имеют статистически значимых различий).

Одна из основных задач начального этапа речевой реабилитации — улучшение подвижности реконструированного языка, которое заключается в увеличении амплитуды направленных движений. Лучшего результата по преодолению ограничения подвижности этого органа удалось достичь в группе 2а: лишь у 1 (6,7 %) больного реконструированный язык был ограничен в подвижности вверх.

После окончания логопедических занятий не было пациентов, у которых язык оставался полностью неподвижен. Проведенный нами анализ позволяет сделать вывод о том, что у больных после глоссэктомии (группы 1б и 2б) подвижность реконструированного языка зависит от наличия собственных тканей: чем больше их осталось после резекции, тем более высокой амплитуды движений можно достичь с помощью артикуляционных упражнений.

У пациентов после хирургического вмешательства на полости рта и ротоглотки характерным признаком нарушений артикуляционной моторики, наряду с ограничениями подвижности органов артикуляции, являются дискоординационные расстройства, которые выражаются в нарушении точности и соразмерности артикуляционных движений. Особенно сложно было добиться точных дифференцированных движений в группах больных после глоссэктомии (группы 1б и 2б), что препятствовало восстановлению координации мышц, участвующих в глотании.

После окончания логопедических занятий все пациенты питались через естественные пути, хотя некоторые трудности при глотании пищи сохранялись во всех исследуемых группах. Пациенты отмечали неудобства, возникающие во время приема пищи в присутствии посторонних, и болевые ощущения в полости рта.

Значительным успехом, несомненно, является то, что после окончания реабилитационных мероприятий никто из пациентов не отмечал аспирации жидкости или пищи в трахеостомическое отверстие и носовой регургитации, что свидетельствует о координации работы мышц корня языка, мышц, приподнимающих мягкое небо (это препятствует попаданию пищи и жидкости в полость носа), и мышц, суживающих просвет глотки выше пищевого комка, вследствие чего он продвигается в пищевод.

Болевые ощущения присутствовали лишь в небольшом количестве случаев: в группе 1а — у 2 (6,9 %)

больного и в группе 2а — у 1 (6,7 %). При этом пациенты описывали присутствующую боль как незначительную, тянущую. Повышенная чувствительность в полости рта наблюдалась только в группе 2а.

Ранее отмечалось, что у ряда пациентов физически отсутствует возможность пережевывать пищу, поэтому в рационе их питания присутствовала пища только измельченной консистенции. Устранение данной проблемы возможно лишь после протезирования зубов.

В связи с нарушением жевания и глотания пищи, вызывающим необходимость повторных глотков, отмечается неудобство при приеме пищи в присутствии посторонних людей (самые высокие показатели в группах 1а и 1б).

Лучших показателей удалось добиться в группе больных 2а, которым реконструкция языка выполнена при помощи свободных реваскуляризованных лоскутов. В данной группе наблюдались более низкие показатели асимметрии мимической мускулатуры и ограничений подвижности языка, чем в других группах. Также этих пациентов меньше беспокоили трудности, связанные с питанием.

### Заключение

Проведенное нами исследование свидетельствует о хороших функциональных результатах, полученных после завершения реабилитационных мероприятий во всех исследуемых группах.

Восстановление нарушенных функций — длительный процесс, который далеко не во всех случаях может быть завершен после выписки пациента из стационара. Наша задача — создать функциональную и мотивационную основу для дальнейших активных самостоятельных занятий больных дома.

Сравнивая группы больных после глоссэктомии, можно сделать вывод о том, что большинство исследуемых нами параметров не имеют статистически достоверных различий в значениях. Но необходимо отметить, что в группе 2б, где реконструкция языка выполнялась при помощи свободных реваскуляризованных лоскутов, большее количество пациентов испытывали трудности при приеме пищи в присутствии посторонних, чем в группе 1б, в которой реконструкция языка проводилась при помощи ротированных лоскутов. Немаловажным является и тот факт, что в группе 2б срок от даты хирургического лечения до начала реабилитационных мероприятий существенно больше, чем в группе 1б.

В заключение следует отметить, что применение микрососудистой техники оперативного вмешательства с использованием различных донорских лоскутов создает основу для более полного функционального восстановления и расширяет реабилитационный потенциал пациентов после хирургического лечения рака органов полости рта и ротоглотки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поноукалина Е.В., Чеснокова Н.П., Полотова Н.В., Бизенкова М.Н. Лекция 4. Физиологические механизмы обеспечения и регуляции процессов жевания и глотания. Роль жевательной мускулатуры и тканей пародонта. Научное обозрение. Реферативный журнал 2018;(1): 68–9. [Ponukalina E.V., Chesnokova N.P., Polutova N.V., Bizenkova M.N. Lecture 4. Physiological mechanisms of maintenance and regulation of the processes of chewing and swallowing. The role of the chewing muscles and periodontal tissues. Nauchnoe obozrenie. Referativnyy zhurnal = Scientific review. Abstract journal 2018;(1):68–9. (In Russ.)].
2. Malagelada J.R., Bazzoli F., Elewaut A. и др. Практическое руководство. OMGE. Дисфагия. Январь 2004. [Malagelada J.R., Bazzoli F., Elewaut A. et al. Practical Guide. OMGE. Dysphagia. January 2004. (In Russ.)].
3. Гамеева Е.В., Хороненко В.Э., Шеметова М.М. Нутритивная недостаточность и терапия онкологических пациентов. Современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал 2020;19(2):116–24. [Gameeva E.V., Khoronenko V.E., Shemetova M.M. Nutritional insufficiency and therapy for cancer patients. Modern view on the problem. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2020;19(2):116–24. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-116-124.
4. Каприн А.В., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. [Kaprin A.V., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, 2019. 250 p. (In Russ.)].
5. Седаков И.Е., Семикоз Н.Г., Чистяков А.А. и др. Современные аспекты лечения больных со злокачественными новообразованиями орорфарингеальной зоны. Новообразование 2018;10(4): 146–50. [Sedakov I.E., Semikoz N.G., Chistyakov A.A. et al. Modern aspects of the treatment of patients with malignant neoplasms of the oropharyngeal zone. Novoobrazovanie = Neoplasm 2018;10(4):146–50. (In Russ.)]. DOI: 10.26435/neoplasm.v10i4.262.
6. Красавина Е.А., Балацкая Л.Н., Чойнзон Е.Л., Кульбакин Д.Е. Речевая реабилитация больных раком органов полости рта и ротоглотки после хирургического лечения. Сибирский научный медицинский журнал 2019;39(6):65–9. [Krasavina E.A., Balackaja L.N., Chojnzonov E.L., Kul'bakin D.E. Voice rehabilitation after surgery for oral and oropharyngeal cancer. Sibirskij nauchnyy medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal 2019;39(6):65–9. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20190608.
7. Constantinescu G., Rieger J.M. Speech deficits associated with oral and oropharyngeal carcinomas. In: Clinical Care and Rehabilitation in Head and Neck Cancer. Ed. by P.C. Doyle. Springer, Cham, 2019. P. 265–279. DOI: 10.1007/978-3-030-04702-3\_16.
8. Kulbakin D.E., Chojnzonov E.L., Mukhamedov M.R. et al. Development of personalized approach to the reconstruction of bone tissue defects using porous ceramic osteoimplants. IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 2019(511):012006.
9. Поляков А.П., Мордовский А.В., Ратушный М.В. и др. Стратегия выбора аутоотрансплантата в зависимости от типа дефекта языка и дна полости рта. Функциональные результаты. Вопросы онкологии 2019;65(2):88–93. [Poljakov A.P., Mordovskij A.V., Ratushnyy M.V. et al. Tongue microsurgical reconstruction in patients with oral cancer. Functional outcomes. Voprosy onkologii = Oncology issues 2019;65(2):88–93 (In Russ.)].
10. Mackay D.R. Global reconstructive surgery. Plast Reconstr Surg 2019;144(3):797–8. DOI: 10.1097/prs.0000000000005997.

## Вклад авторов

Е.А. Красавина: написание текста статьи;

Е.Л. Чойнзонов, Д.Е. Кульбакин: анализ полученных данных, научное редактирование статьи;

В.А. Алексеева: анализ полученных данных.

### Authors' contributions

E.A. Krasavina: article writing;

E.L. Choyazonov, D.E. Kulbakain: analysis of the obtained data, scientific editing of the article:

V.A. Alekseev: analysis of the obtained data.

## ORCID АВТОРОВ / ORCID of authors

Е.А. Красавина / E.A. Krasavina: <https://orcid.org/0000-0002-8553-7039>

Е.Л. Чойнзонов / E.L. Choynzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakain: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>

B.A. Алексеев / V.A. Aleekseev: <https://orcid.org/0000-0001-7552-2848>

**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 Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 10 от 15.09.2020).

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Research Institute of Oncology, Tomsk Research Medical Center of the Russian Academy of Science (protocol No 10 of 15.09.2020).

Статья поступила: 10.03.2021. Принята к публикации: 29.04.2021.

Article submitted: 10.03.2021. Accepted for publication: 29.04.2021.



DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-50-56



# Современная стратегия лечения резектабельной меланомы кожи головы и шеи

А.П. Поляков<sup>1-3</sup>, И.В. Ребрикова<sup>1, 2</sup>, А.В. Мордовский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Андрей Павлович Поляков [appolyakov@mail.ru](mailto:appolyakov@mail.ru)

Меланома — злокачественное новообразование кожи, ассоциирующееся с неблагоприятным клиническим прогнозом. Заболеваемость меланомой кожи ежегодно продолжает увеличиваться. По данным ряда исследований, показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с меланомой кожи головы и шеи ниже, чем у пациентов с меланомой кожи других локализаций. В некоторых исследованиях доказано, что меланома кожи скальпа имеет худший прогноз.

Основной метод лечения резектабельной меланомы кожи в настоящее время — хирургический. Он имеет ряд особенностей, в ряде случаев связанных с необходимостью уменьшения отступа при удалении первичной опухоли, меньшей достоверностью определения сторожевого лимфатического узла ввиду сложности лимфооттока от кожи головы и шеи, изменением стандартных объемов лимфаденэктомии с учетом лимфооттока от кожи головы и шеи. Онкологи должны владеть навыками реконструктивно-пластической хирургии, чтобы не только обеспечивать радикализм хирургического лечения, но и сохранять удовлетворительный внешний вид пациента, особенно если опухоль локализуется в области лица, на открытых участках головы и шеи, ушных раковинах, поскольку это имеет функциональное и эстетическое значение. Назначение адъювантной терапии продолжает вызывать ряд вопросов в тех случаях, когда показана и лучевая, и лекарственная терапия.

В данной публикации описаны основные особенности современной стратегии лечения резектабельной меланомы кожи головы и шеи и обозначены основные проблемы в этой области, не решенные к настоящему моменту.

**Ключевые слова:** меланома кожи головы и шеи, меланома кожи скальпа, биопсия сторожевого лимфатического узла, лимфаденэктомия, адъювантная терапия

**Для цитирования:** Поляков А.П., Ребрикова И.В., Мордовский А.В. Современная стратегия лечения резектабельной меланомы кожи головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):50–6. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-50-56.

## Current treatment strategy for resectable scalp and neck melanoma

A.P. Polyakov<sup>1-3</sup>, I.V. Rebrikova<sup>1, 2</sup>, A.V. Mordovskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Андрей Павлович Поляков [appolyakov@mail.ru](mailto:appolyakov@mail.ru)

Melanoma is a malignant skin tumor associated with a poor clinical prognosis. The incidence of melanoma is constantly rising. Several studies demonstrated that overall and relapse-free survival rates in patients with head and neck melanoma were lower than those in patients with skin melanoma of other locations. Some authors showed that patients with scalp melanoma had the worst prognosis.

Surgery is currently the main treatment option for resectable skin melanoma. It has a number of specific characteristics, such as the need for a smaller resection margin at primary tumor removal in some cases, lower accuracy of sentinel lymph node identification due to the complexity of lymph flow from the scalp and neck, and changes in the standard

volumes of lymphadenectomy considering lymph flow from the scalp and neck. Oncologists should have reconstructive surgery skills, because their aim is not only to ensure complete tumor excision, but also to achieve a satisfactory appearance of the patient, especially if the tumor is located in the face, open areas of the head and neck and ears, since this is of functional and aesthetic importance. The administration of adjuvant therapy still causes some controversy in cases where both radiation therapy and pharmacotherapy are indicated.

In this article, we describe the main characteristics of the current treatment strategy for resectable scalp and neck melanoma and cover the main problems in this area that have not been addressed so far.

**Key words:** head and neck melanoma, scalp melanoma, sentinel lymph node biopsy, lymphadenectomy, adjuvant therapy

**For citation:** Polyakov A.P., Rebrikova I.V., Mordovskiy A.V. Current treatment strategy for resectable scalp and neck melanoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(2):50–6. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-50-56.

## Введение

Меланома — злокачественное новообразование кожи, ассоциирующееся с неблагоприятным клиническим прогнозом. Заболеваемость меланомой кожи ежегодно увеличивается во всем мире. В 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 11 392 новых случая меланомы кожи [1]. В структуре заболеваемости в 2016 г. доля данной патологии составила 1,5 % у мужчин и 2,0 % у женщин [1]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости за 10 лет — 3,74 % у мужчин и 3,04 % у женщин [1]. Меланома кожи головы и шеи составляет примерно 22–46 % меланом кожи всех локализаций [2]. Возраст, пол, распространенность, толщина по Бреслоу, наличие изъязвления и статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ) — основные значимые прогностические факторы, влияющие на выживаемость при данном злокачественном образовании кожи [3, 4].

На протяжении нескольких десятилетий ученые обсуждают влияние анатомической локализации меланомы кожи на прогноз заболевания [5–7]. По данным многих исследований, локализация этого новообразования в области головы и шеи ассоциируется с более плохим прогнозом по сравнению с локализацией в других областях [4]. Согласно данным N. Fadaki и соавт., пациенты с меланомой кожи головы и шеи имеют худшие показатели 5-летней безрецидивной (68,3 %) и 5-летней общей (74,4 %) выживаемости по сравнению с пациентами с меланомой кожи конечностей (78,3 и 84,0 % соответственно) и туловища (80,8 и 82,2 % соответственно) [8]. В ряде исследований доказано, что у больных с меланомой кожи скальпа прогноз хуже, чем у больных с меланомой кожи, локализующейся в других областях. В ходе многофакторного анализа J. Oza-Choу и соавт. показали, что пациенты с меланомой кожи скальпа имели худшие показатели меланомаспецифической и общей выживаемости по сравнению с пациентами с меланомой туловища, конечностей, лица и шеи [3]. По данным исследования S.P. Leong и соавт., у больных с меланомой кожи в области скальпа рецидивы случались чаще, а смертность была в 3 раза выше, чем у больных с меланомой кожи лица. Наименьшее число рецидивов наблюдалось у пациентов

с меланомой кожи шеи [4]. В настоящее время диагностика и лечение меланомы кожи осуществляются согласно современным мировым стандартам и рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), практическим рекомендациям по лекарственному лечению меланомы кожи Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2019), клиническим рекомендациям Минздрава России (2020) без учета анатомической локализации. С учетом особенностей течения и прогноза меланомы кожи, локализующейся в области головы и шеи, стандартные подходы к лечению пациентов с данной патологией могут быть неоптимальными [3].

## Особенности хирургического лечения меланомы кожи головы и шеи

Хирургическое лечение является основным этапом терапии резектабельной меланомы кожи. Главная его цель — радикальное удаление первичной опухоли в пределах здоровых тканей. Адекватные хирургические края, зависящие от толщины опухоли по Бреслоу, необходимы для обеспечения радикальности. Согласно рекомендациям NCCN, RUSSCO (2019), клиническим рекомендациям Минздрава России (2020), при выполнении хирургического лечения необходимы отступы от краев опухоли: при меланоме *in situ* — 0,5–1 см, при меланоме толщиной до 2 мм — 1 см, при меланоме толщиной более 2 мм — 2 см.

Эти рекомендации основаны на результатах крупных рандомизированных исследований, проводимых с целью определения допустимых границ резекции при меланоме кожи разной толщины. В исследовании WHO (World Health Organization, 1988), включавшем 612 пациентов с меланомой толщиной менее 2 мм, сравнивали хирургический отступ 1 и 3 см [9], в исследовании Intergroup (2000), включавшем 740 пациентов с меланомой толщиной 1–4 мм, — хирургические отступы 2 и 4 см [10]. Результаты этих исследований свидетельствовали о том, что отступ 1–2 см при меланоме средней толщины не ухудшает показатели выживаемости. В исследовании J.M. Thomas и соавт. (2004), включавшем 900 пациентов с меланомой толщиной более 2 мм

и сравнивавшим хирургические отступы 1 и 3 см, было показано, что при отступе 1 см регистрировалась более высокая частота рецидивов, но показатель общей выживаемости не отличался в обеих группах [11]. В многоцентровом рандомизированном исследовании P. Gillgren и соавт., проводившемся с 1992 по 2004 г. и включавшем 936 пациентов с меланомами толщиной более 2 мм, сравнивались хирургические отступы 2 и 4 см. Авторы не выявили разницы в показателе 5-летней общей выживаемости (65 %) между двумя группами [12]. В перечисленных исследованиях больные с меланомой кожи головы и шеи отдельно не рассматривались.

А.М. Мудунов и М.В. Пак в своем ретроспективном исследовании, в котором участвовали 174 пациента, пришли к выводу, что при хирургическом лечении меланомы кожи головы и шеи хирургический отступ 1 см является адекватным, даже при толщине опухоли более 4 мм. Показатель 5-летней выживаемости был более чем в 2 раза выше в группе, в которой использовался хирургический отступ менее 1 см ( $59,4 \pm 4,6$  %; медиана не достигнута), по сравнению с группой, в которой применялся отступ более 1 см ( $27,3 \pm 6,5$  %; медиана — 9,15 мес;  $p = 0,00003$ ) [13].

С учетом визуальной локализации и близости меланомы кожи головы и шеи к жизненно важным структурам от хирургов требуется владение навыками реконструктивно-пластической хирургии с целью адекватного радикального удаления опухоли кожи с меньшим количеством рецидивов и положительных краев с последующим замещением дефектов [14].

### **Концепция выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла и завершенной лимфаденэктомии при меланоме кожи**

В дополнение к адекватному хирургическому отступу для обеспечения радикальности хирургического лечения важным фактором является оценка состояния регионарных ЛУ. Раннее выявление регионарных метастазов и своевременное хирургическое лечение имеют решающее значение для увеличения общей и безрецидивной выживаемости. На сегодняшний день биопсия сторожевого ЛУ при меланоме кожи — стандартная диагностическая процедура для выявления скрытых метастазов. Согласно рекомендациям NCCN, RUSSCO (2019), клиническим рекомендациям Минздрава России (2020), основными показаниями к биопсии сторожевого ЛУ являются: любая меланома с изъязвлением; меланома толщиной по Бреслоу более 0,8 мм с изъязвлением или без него; меланома толщиной по Бреслоу менее 0,8 мм без изъязвления при наличии неблагоприятных факторов (высокий митотический индекс  $\geq 2$  мм<sup>2</sup>, лимфоваскулярная инвазия или комбинация этих факторов). Значимость биопсии сторожевого ЛУ была определена в исследовании MSLT-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial), включавшем 1560 па-

циентов с меланомой средней (по данным исследования, 1,2–3,5 мм) толщины и с «толстой» (по данным исследования, толщиной более 3,5 мм) меланомой (медиана наблюдения — 10 лет). В исследовании MSLT-I было показано, что выявление скрытых метастазов при биопсии сторожевого ЛУ с последующей лимфаденэктомией улучшает показатели 10-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с меланомой средней толщины ( $71,3 \pm 1,8$  %) и с «толстой» меланомой ( $50,7 \pm 4,0$  %) по сравнению с группой наблюдения ( $64,7 \pm 2,3$  % и  $40,5 \pm 4,7$  % соответственно). Показатель 10-летней меланома-специфической выживаемости был выше у больных с меланомой средней толщины в группе биопсии сторожевого ЛУ по сравнению с группой наблюдения ( $62,1 \pm 4,8$  % и  $41,5 \pm 5,6$  % соответственно;  $p = 0,006$ ) и не отличался у пациентов с «толстой» меланомой в обеих группах ( $48,0 \pm 7,0$  % и  $45,8 \pm 7,8$  % соответственно;  $p = 0,78$ ) [15].

В современных клинических рекомендациях Минздрава России (2020) и RUSSCO (2019) существуют разногласия по поводу того, нужно ли выполнять завершенную лимфаденэктомию при выявлении скрытых метастазов в сторожевом ЛУ. Согласно практическим рекомендациям RUSSCO (2019), при положительном сторожевом ЛУ следует выполнять лимфаденэктомию. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2020) при обнаружении микрометастазов в сторожевом ЛУ вопрос о выполнении лимфаденэктомии следует тщательно обсудить с пациентом, взвесив потенциальные риски такой операции и ожидаемую пользу с учетом данных исследования MSLT-II [16]. Альтернативой лимфаденэктомии может стать тщательное наблюдение за регионарным лимфатическим коллектором при помощи экспертного ультразвукового исследования.

Для оценки влияния завершенной лимфаденэктомии у пациентов с положительными сторожевыми ЛУ на общую и безрецидивную выживаемость были проведены 2 проспективных рандомизированных многоцентровых исследования III фазы. Рандомизированное многоцентровое исследование German Dermatologic Cooperative Oncology Group trial (DeCOG; ClinicalTrials.gov, identifier: NCT02434107) включало 41 немецкий онкологический центр. С 2006 по 2014 г. в нем участвовали 5547 пациентов с меланомой кожи; всем больным выполнялась биопсия сторожевого ЛУ. Метастазы в сторожевом ЛУ выявлены у 1256 пациентов. В исследование включили 483 больных с этой патологией, которые были рандомизированы на 2 группы: группу наблюдения (241 пациент) и группу, в которой пациентам выполнялась лимфаденэктомия (242 пациента). Медиана наблюдения составила 72 мес. Существенных различий в показателях 5-летней выживаемости без отдаленного метастазирования между группой наблюдения и группой лимфаденэктомии выявлено не было ( $67,6$  и  $64,9$  %

соответственно;  $p = 0,87$ ). Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость также не отличались в обеих группах [17].

Рандомизированное многоцентровое исследование Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-II; ClinicalTrials.gov, identifier: NCT00297895) включало 63 центра. С 2004 по 2014 г. в нем участвовали 3531 пациент с меланомой кожи; всем больным выполнялась биопсия сторожевого ЛУ. Метастазы в сторожевой ЛУ выявлены у 1939 пациентов. Они были рандомизированы на 2 группы: группу наблюдения (931 пациент) и группу, в которой пациентам выполнялась лимфаденэктомия (824 пациента). Медиана наблюдения составила 43 мес. Существенных различий в показателях 3-летней меланома-специфической выживаемости между группой наблюдения и группой, в которой выполняли лимфаденэктомию, выявлено не было ( $86,0 \pm 1,3$  % и  $86,0 \pm 1,2$  % соответственно;  $p = 0,42$ ). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости был несколько выше в группе пациентов с лимфаденэктомией, чем в группе наблюдения ( $68,0 \pm 1,7$  % и  $63,0 \pm 1,7$  % соответственно;  $p = 0,05$ ), в том числе за счет лучших результатов 3-летней выживаемости без регионарного рецидива ( $92,0 \pm 1,0$  % против  $77,0 \pm 1,5$  %;  $p < 0,001$ ) [16].

Таким образом, завершенная лимфаденэктомия при выявлении скрытых метастазов в сторожевом ЛУ может улучшать показатель выживаемости без регионарных метастазов и способствовать более точному стадированию опухолевого процесса, но она не улучшает показатели меланома-специфической выживаемости, выживаемости без отдаленного метастазирования и общей выживаемости. В исследованиях не было разделения согласно анатомическим локализациям меланомы, а меланома кожи головы и шеи имеет особенности, связанные с регионарным лимфооттоком и процедурой биопсии сторожевого ЛУ.

### **Особенность регионарного лимфооттока и биопсии сторожевого лимфоузла при меланоме кожи головы и шеи**

При меланоме кожи головы и шеи вероятность выявления сторожевого ЛУ на 10 % ниже, чем при меланоме кожи других локализаций (около 85 %) [13, 15, 18]. Ложноотрицательные результаты при биопсии сторожевого ЛУ при меланоме кожи головы и шеи составляют до 32 % [19]. Это может быть связано с тем, что лимфоотток при данном заболевании затруднен [20–23] и сторожевые ЛУ локализуются в разных областях [24]. Н.М. Reynolds и соавт. (Sydney Melanoma Unit), основываясь на обширном анализе данных лимфосцинтиграфии 929 пациентов с локализацией меланомы в области кожи головы и шеи, наметили систему лимфатического дренажа кожи головы и шеи и разработали программное обеспечение для 3D-визуализации. Было выявлено, что отток лимфы в 2 регионарные

области и более имели большинство (71,69 %) пациентов с меланомой кожи головы и шеи, а с меланомой кожи других локализаций — только 32,42 % пациентов [24]. У некоторых больных с меланомой кожи головы и шеи лимфоотток происходит в 5, 6 и даже 8 регионарных областей. Области скальпа, середины передних отделов шеи в 100 % случаев имеют лимфоотток в 2 регионарные области и более. Щечные области демонстрировали самые низкие показатели достоверности регионарного лимфооттока; только у 40 % пациентов с меланомой в области кожи щеки он наблюдался в 1 регионарную область, но и эти регионарные области у разных пациентов различались при одинаковых локализациях [24].

Кроме разнообразных путей лимфооттока в области головы и шеи, сложность представляет процедура биопсии сторожевого ЛУ ввиду его небольшого размера, а также повышенного риска ятрогенных осложнений двигательных нервов в зоне операции. В 25 % случаев биопсию сторожевого ЛУ необходимо выполнять в околоушной области, что повышает риск повреждения ветвей лицевого нерва [18]. Вымывание лимфы в области головы и шеи происходит быстрее из-за усиленного кровоснабжения. Кроме того, сторожевые ЛУ в этой области часто расположены вблизи первичного участка меланомы, что также осложняет их визуализацию [24].

Таким образом, вероятность пропустить скрытые метастазы при меланоме кожи головы и шеи выше, чем при меланоме кожи других локализаций.

### **Особенность лимфаденэктомии при меланоме кожи головы и шеи**

При наличии метастазов в регионарные ЛУ необходимо выполнить адекватный объем регионарной лимфаденэктомии, который при меланоме кожи головы и шеи отличается от объема лимфаденэктомии, выполняемого при других локализациях злокачественных новообразований головы и шеи. Также необходимо учитывать сложный лимфоотток от кожи головы и шеи [24].

P.S. Andersen и соавт. сравнили показатели выживаемости при выполнении радикальной, радикальной модифицированной и селективной лимфаденэктомии в области шеи. Медиана наблюдения составила 127 мес. Анализ результатов показал, что при выполнении 3 разных объемов лимфаденэктомий не было статистически значимых различий в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости (11 % — при радикальной, 24 % — при радикальной модифицированной, 23 % — при селективной;  $p > 0,05$ ) и 5-летней общей выживаемости (56 % — при радикальной, 61 % — при радикальной модифицированной, 48 % — при селективной;  $p = 0,613$ ). Многофакторный и однофакторный анализ показал, что уровень 5-летней выживаемости среди пациентов с метастазами в сторожевые ЛУ был выше, чем среди



пациентов с клинически определяемыми метастазами (70 % против 36 %;  $p = 0,008$ ) [25].

При выполнении лимфаденэктомии следует учитывать все вероятные пути лимфооттока от соответствующего фрагмента кожи головы и шеи, которые можно оценить с помощью программного обеспечения для 3D-визуализации в режиме онлайн [24].

### Адьювантное лечение при меланоме кожи головы и шеи

Адьювантная лучевая терапия на область первичной опухоли может быть рекомендована пациентам при положительном крае резекции или невозможности выполнения ререзекции. Согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению меланомы кожи RUSSCO (2019), предложены следующие режимы проведения дистанционной лучевой терапии: 60–66 Гр за 30–33 фракции в течение 6–7 нед; 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед.

Адьювантная лучевая терапия на область удаленных регионарных ЛУ, согласно NCCN, клиническим рекомендациям RUSSCO (2019) и Минздрава России (2020), показана при меланоме кожи головы и шеи с целью снижения частоты локальных рецидивов без влияния на общую выживаемость при наличии факторов риска, таких как экстракапсулярное распространение, поражение 1 околоушного ЛУ и более, 2 шейных ЛУ и более (или при размерах ЛУ более 3 см).

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ANZMTG 01.02/TROG 02.01 (Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy; ClinicalTrials.gov, identifier: NCT00287196), включавшем 250 пациентов из 16 центров с высоким риском регионарного рецидива, которым выполнялась лимфаденэктомия по поводу метастазов меланомы кожи в регионарные ЛУ, было показано, что уровни общей и безрецидивной выживаемости не различались у пациентов в группе наблюдения и группе адьювантной лучевой терапии. Кроме того, у 22 % больных в группе адьювантной лучевой терапии развились токсические реакции III–IV степени [26]. В группе адьювантной лучевой терапии, регионарные рецидивы наблюдались у 23 (21 %) больных, в группе наблюдения – у 39 (36 %) ( $p = 0,023$ ).

Адьювантная лекарственная терапия рекомендована пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования опухолевого процесса после радикального хирургического лечения (т. е. пациентам с ПВ – III стадией), а также после полного удаления всех отдаленных метастазов (IV стадия) при отсутствии противопоказаний (практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи RUSSCO (2019), клинические рекомендации Минздрава России (2020)).

Наличие метастазов в регионарные ЛУ является показанием для назначения адьювантной лекарственной терапии в зависимости от стадии заболевания и мутационного статуса. Ее следует начинать не позднее 3 мес после оперативного лечения. Назначение адьювантной лекарственной терапии у пациентов с меланомой III стадии зависит от наличия мутации в гене *BRAF*, которая встречается у 30–60 % больных с меланомой кожи [27].

Результаты 4 крупных рандомизированных клинических исследований (COLUMBUS, coBRIM, COMBI-V, COMBI-D) продемонстрировали, что применение комбинации ингибитора *BRAF* и ингибитора *MEK* улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с монотерапией ингибитором *BRAF* [28–30].

У пациентов с IIIA-D стадией с мутацией в гене *BRAF* рекомендуется в адьювантном режиме использовать комбинацию ингибиторов протеинкиназ *BRAF* и *MEK* (дабрафениб + траметиниб) и монотерапию моноклональными антителами – ингибиторами PD1 (пембролизумаб при IIIA-D стадии, ниволумаб при IIIB-D стадии); при отсутствии мутации в гене *BRAF* – монотерапию моноклональными антителами – ингибиторами PD1 (пембролизумаб при IIIA-D стадии, ниволумаб при IIIB-D стадии) (практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи RUSSCO (2019), клинические рекомендации Минздрава России (2020)) [30].

Назначение адьювантной терапии в ряде клиник продолжает вызывать ряд вопросов в тех случаях, когда показана и лучевая, и лекарственная терапия.

### Заключение

Меланома кожи наиболее часто локализуется на открытых участках тела, в том числе в области головы и шеи. Пациенты с меланомой кожи головы и шеи имеют худшие показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с больными с меланомой кожи других локализаций [8].

Некоторые ученые отмечают, что меланома именно кожи скальпа ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Исследования показывают, что такие пациенты имеют худшие показатели меланома-специфической и общей выживаемости по сравнению с больными с меланомой кожи других областей [3, 4]. Причинами этого могут быть: выявляемость меланомы большей толщины в области скальпа; неадекватное иссечение меланомы кожи скальпа, что приводит к большему количеству местных рецидивов; лимфоотток от кожи скальпа в 2 области и более, что в 100 % случаев повышает вероятность пропуска скрытых метастазов при биопсии сторожевого ЛУ [3, 24].

Единственным радикальным методом лечения меланомы кожи является хирургический метод, при котором

важно не только обеспечить радикальность за счет широкого иссечения опухоли, но и сохранить удовлетворительный внешний вид пациента, особенно если опухоль локализуется в области лица, на открытых участках головы и шеи, ушных раковинах, поскольку это имеет функциональное и эстетическое значение [31].

В ряде исследований — World Health Organization (1988), Intergroup (2000), J.M. Thomas и соавт. (2004), P. Gillgren и соавт. (2004), А.М. Мудунов, М.Б. Пак (2017), А. Yamasaki и соавт. (2020) — доказано, что уменьшение отступа при хирургическом лечении меланомы кожи не снижает уровень общей выживаемости. Экономное иссечение опухоли в области головы и шеи может улучшить результаты устранения дефектов, но следует учитывать локализации с неблагоприятным прогнозом, например на коже скальпа.

Вероятность пропустить скрытые метастазы при меланоме кожи головы и шеи выше, чем при меланоме кожи других локализаций, поскольку выявляемость сторожевого ЛУ составляет 85 %, что на 10 % ниже, чем при меланомах кожи других локализаций, а ложноотрицательные результаты биопсии сторожевого ЛУ при меланоме кожи головы и шеи могут составлять до 32 % [13, 15, 18, 19].

Сложность регионарного лимфооттока в области кожи головы у 71,69 % пациентов приводит к метастазированию меланомы кожи в несколько регионарных областей [24]. Лимфатические узлы в области головы и шеи имеют небольшие размеры и расположены в сложных анатомических областях, в том числе в 25 % случаев — в проекции ветвей лицевого нерва, что повышает частоту ятрогенных осложнений при биопсии сторожевого ЛУ [18].

Вымывание лимфы в области головы и шеи происходит быстрее ввиду усиленного кровоснабжения.

Сторожевые ЛУ в этой области часто расположены возле первичного участка меланомы, что затрудняет их визуализацию [24].

При выполнении лечебных лимфаденэктомий следует учитывать все вероятные пути лимфооттока от соответствующего фрагмента кожи головы и шеи [24]. Для оценки адекватных путей лимфооттока можно использовать программное обеспечение для 3D-визуализации, которое позволяет в режиме онлайн определить вероятность лимфооттока от соответствующего фрагмента кожи [24].

При наличии метастазов в регионарные ЛУ необходимо проводить адъювантную терапию, причем лекарственная терапия предпочтительнее. Адъювантная лучевая терапия на область первичной опухоли показана при невозможности выполнения резекции при положительном крае, на область лимфатических коллекторов — при повышенном риске рецидива метастазов в регионарные ЛУ. Назначение адъювантной терапии продолжает вызывать ряд вопросов в тех случаях, когда показана и лучевая, и лекарственная терапия.

Таким образом, течение меланомы кожи головы и шеи имеет ряд особенностей, которые следует учитывать при выборе подхода к ее лечению. Так, нужно определить адекватные допустимые отступы при хирургическом лечении, не ухудшающие выживаемость. Учитывая меньшую точность определения сторожевого ЛУ и высокий риск развития метастазов, особенно при «толстых» меланомах (более 40 %), в ряде случаев необходимо рассмотреть вопрос о выполнении профилактических селективных лимфаденэктомий, принимая во внимание особенности лимфооттока. Также нужно проводить исследования с определением прогностических факторов при меланоме кожи головы и шеи с целью уточнения стандартных подходов к ее лечению.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Пачес А.И., Бржезовский В.Ж., Демидов Л.В. и др. Опухоли головы и шеи: клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2013:60–9. [Paches A.I., Brzhezowski V.Zh., Demidov L.V. et al. Tumors of the head and neck: clinical guidelines. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. Pp. 60–9. (In Russ.)].
3. Ozao-Choy J., Nelson D.W., Hiles J. et al. The prognostic importance of scalp location in primary head and neck melanoma. *J Surg Oncol* 2017;116(3): 337–43. DOI: 10.1002/jso.24679.
4. Leong S.P., Accortt N.A., Essner R. et al. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(4):370–3. DOI: 10.1001/archotol.132.4.370.
5. Weinstock M.A., Morris B.T., Lederman J.S. et al. Effect of BANS location on the prognosis of clinical stage I melanoma: new data and meta-analysis. *Br J Dermatol* 1988;119:559–565.
6. Law M.M., Wong J.H. Evaluation of the prognostic significance of the site of origin of cutaneous melanoma. *Am Surg* 1994;60:362–6.
7. Garbe C., Buttner P., Bertz J. et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995;75:2492–98. DOI: 10.1002/1097-0142(19950515)75:10<2492::aid-cnrcr2820751015>3.0.co;2-w.
8. Fadaki N., Li R., Parrett B. et al. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Ann Surg Oncol* 2013;20(9): 3089–97. DOI: 10.1245/s10434-013-2977-7.
9. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J. et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318:1159–62. DOI: 10.1056/NEJM198805053181804.
10. Balch C.M., Soong S., Ross M.I. et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate

- thickness melanomas (1,0 to 4,0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000;7:87–97. DOI: 10.1007/s10434-000-0087-9.
11. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757–66. DOI: 10.1056/NEJMoa030681.
  12. Gillgren P., Drzewiecki K.T., Niin M. et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: A randomized, multicenter trial. *Lancet* 2011;378:1635–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61546-8.
  13. Пак М.Б., Мудунов А.М., Демидов Л.В. и др. Влияние величины хирургического отступа на отделенные результаты лечения больных с меланомой кожи головы и шеи. *Клиническая онкология* 2017;19(4):22–7. [Pak M.B., Mudunov A.M., Demidov L.V. et al. Head and neck cutaneous melanoma: an influence of surgical resection margin on long-term results. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2017;19(4):22–7. (In Russ.)].
  14. Hu A.C., Lee S.A., Clark E.G. et al. Impact of immediate surgical reconstruction following wide local excision of malignant head and neck melanoma. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020;8(2):e2661. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002661.
  15. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460.
  16. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210.
  17. Leiter U., Stadler R., Mauch C. et al. Final analysis of DeCOG-SLT Trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2019;37(32):3000–8. DOI: 10.1200/JCO.18.02306.
  18. Chao C., Wong S.L., Edwards M.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):21–6.
  19. Miller M.W., Vetto J.T., Monroe M.M. et al. False-negative sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:606–11. DOI: 10.1177/0194599811411878.
  20. Fincher T.R., O'Brien J.C., McCarty T.M. et al. Patterns of drainage and recurrence following sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:844–8. DOI: 10.1001/archotol.130.7.844.
  21. Lin D., Franc B.L., Kashani-Sabet M., Singer M.I. Lymphatic drainage patterns of head and neck cutaneous melanoma observed on lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy. *Head Neck* 2006;28:249–255. DOI: 10.1002/hed.20328.
  22. Klop W.M., Veenstra H.J., Vermeeren L. et al. Assessment of lymphatic drainage patterns and implications for the extent of neck dissection in head and neck melanoma patients. *J Surg Oncol* 2011;103:756–60. DOI: 10.1002/jso.21865.
  23. De Wilt J.H., Thompson J.F., Uren R.F. et al. Correlation between preoperative lymphoscintigraphy and metastatic nodal disease sites in 362 patients with cutaneous melanomas of the head and neck. *Ann Surg* 2004;239:544–52. DOI: 10.1097/01.sla.0000118570.26997.a1.
  24. Reynolds H.M., Smith N.P., Uren R.F. Three-dimensional visualization of skin lymphatic drainage patterns of the head and neck. *Head Neck* 2009;31(10):1316–25. DOI: 10.1002/hed.21089.
  25. Andersen P.S., Chakera A.H., Thamsborg A.K.M. et al. Recurrence and survival after neck dissections in cutaneous head and neck melanoma. *Dan Med J* 2014;61(12):A4953.
  26. Henderson M.A., Burmeister B.H., Ainslie J. et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1049–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00187-4.
  27. Zaman A., Wu W., Bivona T.G. Targeting Oncogenic BRAF: Past, present, and future. *Cancers (Basel)* 2019;11(8):1197. DOI: 10.3390/cancers11081197.
  28. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J. et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:603–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
  29. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B. et al. coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAF<sup>V600</sup> mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med* 2015;13(1):O4. DOI: 10.1186/1479-5876-13-S1-O4.
  30. Luke J.J. Comprehensive clinical trial data summation for BRAF-MEK inhibition and checkpoint immunotherapy in metastatic melanoma. *Oncologist* 2019;24(11):e1197–e1211. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0876.
  31. Yamasaki A., Wu M.P., Emerick K.S. Outcomes of cartilage-sparing wide local excision for primary melanoma of the external ear. *OTO Open* 2020;4(1):2473974X20903124. DOI: 10.1177/2473974X20903124.

#### Вклад авторов

А.П. Поляков, И.В. Ребрикова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.В. Мордовский: обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contribution

A.P. Polyakov, I.V. Rebrikova: reviewed relevant publications, drafted the manuscript;

A.V. Mordovskiy: reviewed relevant publications.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-7854-9824>

И.В. Ребрикова / I.V. Rebrikova: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>

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

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.12.2020. Принята к публикации: 31.03.2021.

Article submitted: 08.12.2020. Accepted for publication: 31.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-57-63



# Подкожная эмфизема и пневмомедиастинум после эндоскопического трансназального удаления ангиофибromы носоглотки

М.С. Кузнецов<sup>1</sup>, А.В. Воронов<sup>1</sup>, В.В. Дворянчиков<sup>1</sup>, Д.В. Свистов<sup>2</sup>, А.И. Никитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра оториноларингологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж;

<sup>2</sup>кафедра нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж

**Контакты:** Максим Сергеевич Кузнецов [mskuznecov2@mail.ru](mailto:mskuznecov2@mail.ru)

**Введение.** Юношеская ангиофиброма основания черепа представляет собой редкую доброкачественную хорошо кровоснабжаемую опухоль, характеризующуюся деструктивным ростом. Благодаря развитию эндоскопической техники и хирургического опыта, в настоящее время это новообразование стало возможным удалять как на ранних стадиях, так и при распространенном опухолевом процессе. В интра- и послеоперационном периодах хирургии могут столкнуться с различными осложнениями (массивное кровотечение, назальная ликворея, парестезии лица, слезная гипосекреция и др.). Попадание воздуха в подкожно-жировую клетчатку и средостение при эндоскопических операциях на околоносовых пазухах встречается редко. В литературе осложнения в виде подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума при эндоскопическом трансназальном удалении юношеской ангиофибromы основания черепа не описаны.

**Клиническое наблюдение.** Пациенту, 19 лет, выполнено трансназальное эндоскопическое удаление юношеской ангиофибromы основания черепа. Тампоны были удалены на 1-е сутки после операции. Через 10 ч после этого развились осложнения в виде подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума, спровоцированные чиханием. Диагноз подтвержден данными компьютерной томографии шеи и органов грудной клетки. Пациент находился под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии, получал консервативное лечение (инфузионную антибактериальную и противовоспалительную терапию). На фоне лечения явления подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума купированы. По данным контрольных исследований (компьютерная и магнитно-резонансная томография) опухоль удалена радикально. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

**Заключение.** Осложнения в виде подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума после эндоскопического эндоназального удаления юношеской ангиофибromы основания черепа встречаются крайне редко и обусловлены анатомической связью пара- и ретрофарингеального пространства со средостением. С целью их профилактики необходимо держать тампоны в полости носа не менее 2 сут, инструктировать пациентов о правилах поведения после операции (избегать чихания с закрытым ртом, кашля, рвоты, а также подъема тяжестей). Использование назосептального лоскута для закрытия дефекта носоглотки после удаления опухоли также способствует ее герметизации. В случае возникновения осложнений необходимо выполнить компьютерную томографию шеи и органов грудной клетки (по неотложным показаниям), наблюдение пациента в палате реанимации и интенсивной терапии. Консервативная (антибактериальная, противовоспалительная) терапия в большинстве случаев дает положительный результат.

**Ключевые слова:** эндоскопическая ринохирургия, юношеская ангиофиброма, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Кузнецов М.С., Воронов А.В., Дворянчиков В.В. и др. Подкожная эмфизема и пневмомедиастинум после эндоскопического трансназального удаления ангиофибromы носоглотки. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):57–63. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-57-63.

## Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after endoscopic transnasal removal of nasopharyngeal angiofibroma

M.S. Kuznetsov<sup>1</sup>, A.V. Voronov<sup>1</sup>, V.V. Dvoryanchikov<sup>1</sup>, D.V. Svistov<sup>2</sup>, A.I. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 litera Zh Acad. Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044 Russia;



<sup>2</sup>department of Neurosurgery, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 litera Zh Acad. Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044 Russia

**Contacts:** Maksim Sergeyevich Kuznetsov [mskuznecov2@mail.ru](mailto:mskuznecov2@mail.ru)

**Introduction.** Juvenile nasopharyngeal angiofibroma is a rare, benign, well-vascularized tumor of the skull base characterized by destructive growth. The development of endoscopic techniques and experience of surgeons have enabled the removal of this tumor both at early stages and late stages (advanced disease). Patients may develop various complications in the intraoperative and postoperative periods, including massive bleeding, nasal liquorrhea, facial paresthesia, lacrimal hyposecretion, etc. Air penetration into the subcutaneous fat and mediastinum during endoscopic surgery on the paranasal sinuses is rare. Such complication as subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after endoscopic endonasal removal of juvenile nasopharyngeal angiofibroma has not been reported in the literature.

**Case report.** A 19-year-old male patient has undergone endoscopic endonasal removal of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. The tamponade was removed within the first 24 h postoperatively. Ten hours after it, the patient developed subcutaneous emphysema and pneumomediastinum triggered by sneezing. The diagnosis was confirmed by computed tomography of the neck and chest. The patient was transferred to the intensive care unit and received conservative treatment (including infusion, antibacterial, and antiinflammatory therapy). The symptoms of subcutaneous emphysema and pneumomediastinum subsided in response to treatment. Follow-up examinations (computed tomography and magnetic resonance imaging) confirmed that the tumor had been completely removed. The patient was discharged in a satisfactory condition.

**Conclusion.** Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum are exceedingly rare complications of endoscopic endonasal removal of juvenile nasopharyngeal angiofibroma and are caused by anatomical connection between the parapharyngeal/retropharyngeal spaces and mediastinum. To prevent such complications, it is necessary to keep tampons in the nasal cavity for at least 2 days, as well as to instruct patients after surgery (avoid sneezing with their mouth closed, lifting weights, coughing, and vomiting). The nasoseptal flap used to repair the nasopharyngeal defect after tumor removal also ensures its sealing. Patients with complications should undergo computed tomography of the neck and chest (in case of emergency) and should be transferred to an intensive care unit. Conservative treatment (antibacterial and antiinflammatory therapy) will ensure good results in most patients.

**Key words:** endoscopic rhinosurgery, juvenile angiofibroma, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, diagnosis, treatment

**For citation:** Kuznetsov M.S., Voronov A.V., Dvoryanchikov V.V. et al. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after endoscopic transnasal removal of nasopharyngeal angiofibroma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(2):57–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-57-63.

## Введение

Юношеская ангиофиброма основания черепа — это редкая доброкачественная хорошо кровоснабжаемая опухоль, встречающаяся исключительно у юношей. Для нее характерны агрессивный рост (нередко с деструкцией основания черепа и распространением интраорбитально, экстра- и интракраниально) и высокий риск рецидива [1].

Благодаря развитию эндоскопической техники и накопленному хирургическому опыту, в настоящее время стало возможным удалять юношескую ангиофибромю основания черепа как на ранних стадиях [2, 3], так и при распространенном опухолевом процессе [4–6].

При эндоскопическом трансназальном удалении ангиофибром серьезным интраоперационным осложнением является профузное кровотечение, требующее в ряде случаев переливания компонентов крови [7]. Большую роль в уменьшении кровопотери играют эмболизация сосудистой сети опухоли до операции [8] и применение кровоостанавливающих методик (управляе-

мой гипотонии, изоволемической гемодилюции, аппаратной реперфузии крови) [9].

По данным S.C. Leong, возникновение интра- и послеоперационных осложнений связано в основном с отделением опухоли от нервов и сосудистых структур. Он проанализировал лечение 72 пациентов и установил, что парестезии лица после операции отмечались в 16 % случаев, офтальмоплегия — в 12 % случаев. У 13 (18 %) пациентов были зарегистрированы рецидивы, которые обнаружены в период между 7-м и 26-м месяцами наблюдения [10]. В литературе описаны случаи назальной ликвореи, что вызвало необходимость проведения пластики дефекта основания черепа [11]. Наиболее часто опухоль локализуется в крыловидном канале, крыловидном отростке и крыловидном отверстии [12]. В связи с этим повреждения крыловидного ганглия и видиева нерва, возникающие интраоперационно, могут приводить к слезной гипосекреции [13] и, как следствие, к синдрому «сухого глаза» и ксерофтальмии [14]. Описаны случаи осложнений со стороны слезоотводящих путей [15]. В связи с развитием широких эндоскопических

доступов к подвисочной и крыловидно-небной ямкам хирургические манипуляции при удалении ангиофибromы могут вызвать раздражение ветвей тройничного нерва и так называемый тригеминокардиальный рефлекс. Появление данного рефлекса во время операции представляет риск для жизни больного [16].

Попадание воздуха в подкожно-жировую клетчатку и средостение при эндоскопических операциях на околоносовых пазухах встречается редко. Причинами этого могут быть как непосредственно хирургическое вмешательство [17], так и его анестезиологическое сопровождение [18].

Угрозу жизни больного также представляет сердечная и дыхательная недостаточность, возникающая в результате наличия большого объема воздуха в средостении. Это требует срочного хирургического лечения — медиастинотомии [19].

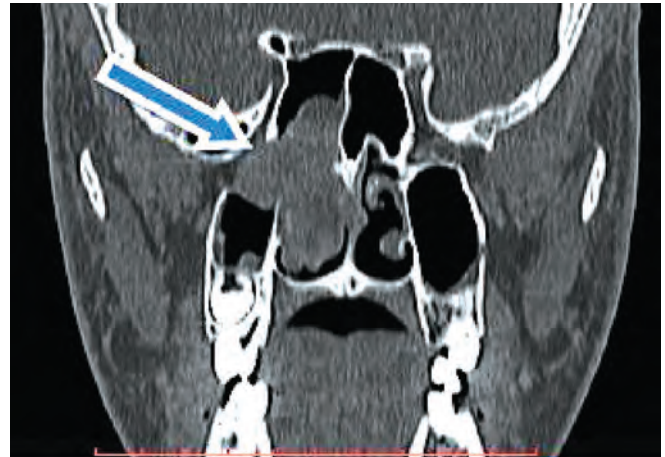
В литературе данных о таких осложнениях, как подкожная эмфизема и пневмомедиастинум, при эндоскопическом трансназальном удалении ангиофибromы носоглотки мы не нашли. В связи с этим представляем клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

**Пациент,** 19 лет, поступил в клинику оториноларингологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с жалобами на затруднение носового дыхания на вдохе и выдохе (больше справа), рецидивирующие носовые кровотечения, возникающие после физических нагрузок. Из анамнеза известно, что носовые кровотечения больной отмечает с детского возраста.

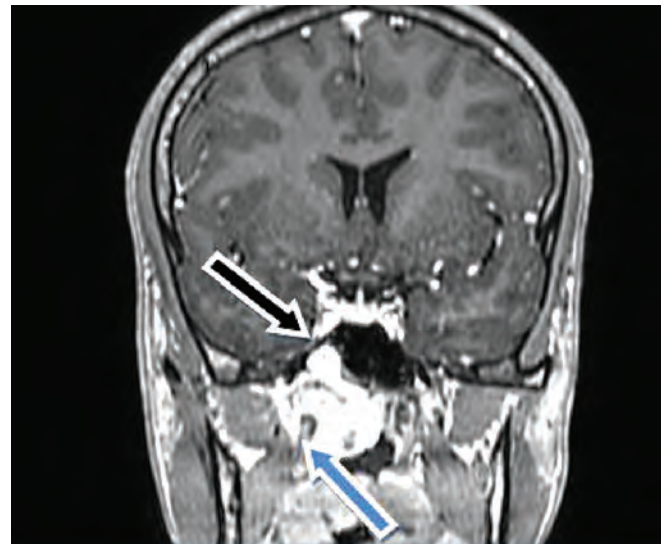
По данным компьютерной томографии (КТ) головы с введением контрастного вещества выявлено мягкотканное образование неправильной формы с четкими бугристыми контурами размерами  $46 \times 21 \times 45$  мм, активно накапливающее контрастное вещество. Образование поражало задние клетки решетчатого лабиринта, верхнечелюстную пазуху, крылонебную ямку и клиновидную пазуху справа. Оно распространялось через общий носовой ход справа в носоглотку. Имелись признаки костной деструкции тела и большого крыла клиновидной кости, передней стенки клиновидной пазухи, заднелатеральной стенки верхнечелюстной пазухи, перпендикулярной пластинки небной кости. Образование интимно прилежало к верхнему констриктору глотки (рис. 1).

По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы с введением контрастного вещества выявлено, что образование поражало задние клетки решетчатой кости справа (с распространением в правую крыловидно-небную ямку и правую верхнечелюстную пазуху), имело неправильную форму, четкие ровные контуры и неоднородную структуру. Общие максимальные размеры образования —  $46 \times 21 \times 44,5$  мм. Расстояние от его задней части до правой внутренней сонной артерии на уровне ее выхода из каменистой части височной кости со-



**Рис. 1.** Компьютерная томография головы с контрастированием: признаки образования в области правого клиновидно-небного отверстия с распространением в носоглотку и правую половину полости носа, с контактной деструкцией клиновидной кости, заднелатеральной стенки правой верхнечелюстной пазухи и перпендикулярной пластинки небной кости справа (указано стрелкой)

**Fig. 1.** Computed tomography of the head with contrasting: signs of soft tissue lesion in the area of the right foramen sphenopalatinum with a spread to the nasopharynx and the right part of the nasal cavity, with destruction of the ossis sphenoidalis, the postero-lateral wall of the right maxillary sinus and lamina perpendicularis ossis palatini on the right (indicated by the arrow)



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография головы с контрастированием: признаки объемного образования носоглотки, носовой полости справа с распространением в правую крыловидно-небную ямку и правую верхнечелюстную пазуху (указано синей стрелкой). Расположение образования относительно правой внутренней сонной артерии указано черной стрелкой

**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging of the head with contrasting: signs of soft tissue lesion of nasopharynx, nasal cavity spread to the right pterygopalatine fossa, the right maxillary sinus (indicated by the blue arrow). The location of the tumor relative to the right internal carotid artery indicated by the black arrow

ставило около 1–2 мм. Латеральная часть объемного образования достигала правой медиальной крыловидной мышцы (без признаков инвазии) (рис. 2).



По данным ангиографии источником кровоснабжения опухоли являлись ветви *a. maxillaris*, *a. pharyngea ascendens*, *a. canalis pterygoidei*. Перед операцией эмболизированы питающие артерии сосудистой сети новообразования носоглотки с использованием микроспиралей и микроэмболов.

В условиях эндотрахеального наркоза выполнено удаление новообразования эндоскопической техникой в четыре руки под контролем электромагнитной навигационной станции с использованием  $\text{CO}_2$ - и диодного лазеров. Вид послеоперационного поля представлен на рис. 3.

Гемостаз был обеспечен при помощи биполярного коагулятора, гемостатической матрицы Surgiflo и гемостатического материала Surgicel. Объем кровотечения составил 400 мл. Выполнена тампонада носа с использованием тампонов Meroceel.

На 1-е сутки после операции тампоны были удалены. Через 10 ч после этого на фоне чихания пациент предъявил жалобы на дискомфорт в области шеи справа, невозможность глубоко вдохнуть. При наружном осмотре была выявлена асимметрия шеи за счет отека мягких тканей справа. При пальпации обнаружена крепитация в правой части шеи, в надключичной области справа. При аускультации — дыхание ослаблено, хрипы не выслушиваются.

По результатам КТ шеи и грудной клетки: пневмомедиастинум (нельзя исключить дефект мягких тканей свода глотки на фоне утолщения слизистой оболочки и наличия свободного газа), инородные тела мягких тканей

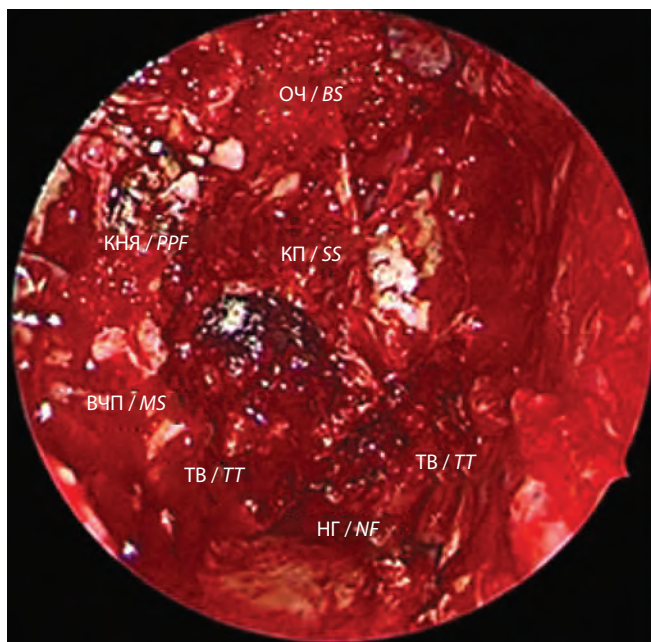


Рис. 3. Вид операционного поля. КНЯ — крыловидно-небная ямка; ОЧ — основание черепа; ТВ — трубный валик; НГ — носоглотка; ВЧП — верхнечелюстная пазуха; КП — клиновидная пазуха

Fig. 3. View of the operating field. PPF — pterygopalatine fossa; BS — base of the skull; TT — torus tubarius; NF — nasopharynx; MS — maxillary sinus; SS — sphenoid sinus

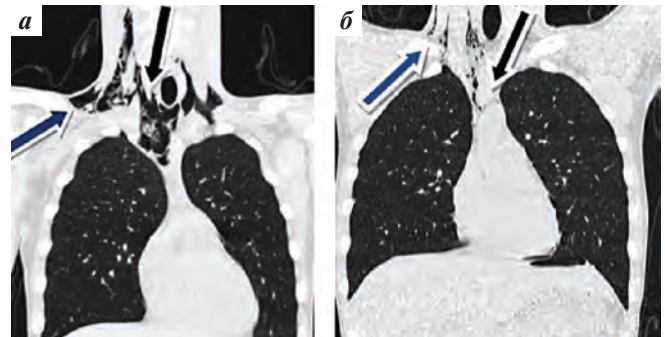


Рис. 4. КТ-признаки подкожной эмфиземы мягких тканей шеи (указано синей стрелкой), пневмомедиастинума (указано черной стрелкой): а — на 1-е сутки после операции; б — на 7-е сутки после операции

Fig. 4. CT-signs of subcutaneous emphysema of the soft tissues of the neck (indicated by the blue arrow), pneumomediastinum (indicated by the black arrow): а — on the 1st day after the operation; б — on the 7th day after the operation

шеи справа (сосудистые спирали, клипсы). По неотложным показаниям пациент переведен для дальнейшего лечения и динамического наблюдения в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Проводилось комплексное консервативное лечение: инфузионная антибактериальная (цефалоспорины, полимиксины), противовоспалительная (метронидазол) и профилактическая противоязвенная терапия. Эту тактику ведения используют в своей практике большинство авторов [20]. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика по результатам КТ шеи и грудной клетки: разрешение пневмомедиастинума и эмфиземы поверхностных и глубоких пространств шеи (рис. 4).

### Обсуждение

По данным литературы, подкожная эмфизема и пневмомедиастинум при эндоскопической ринохирургии могут развиваться по двум основным причинам.

Во-первых, осложнения могут быть спровоцированы анестезиологическим пособием. М.А. Sohail и соавт. через несколько часов после выполнения функциональной операции под эндоскопическим контролем на околоносовых пазухах под общей анестезией диагностировали пневмомедиастинум, подкожную эмфизему в области лица, шеи и груди. Авторы пришли к выводу, что данные осложнения были вызваны повреждением легочной ткани [21]. J.M. Park и соавт. причиной эмфиземы средостения в раннем послеоперационном периоде назвали повреждение интубационной трубкой слизистой трахеи в области бифуркации трахеи, которое было спровоцировано неоднократной рвотой. Дефект слизистой визуализирован при выполнении бронхоскопии [22]. Описан случай развития у 25-летнего мужчины массивного двустороннего пневмоторакса и пневмомедиастинума после функциональной операции под эндоскопическим контролем на околоносовых пазухах под общей анестезией из-за отека легких на фоне отрицательного давления. Эта патология

встречается в постэкстубационном периоде при отрицательном внутригрудном давлении, возникающем при попытках вдоха и наличии обструкции верхних дыхательных путей (ларингоспазм) [18].

Во-вторых, развитие подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума может быть связано с объемом и техникой хирургического вмешательства. При операциях на решетчатом лабиринте подкожная эмфизема чаще всего встречается из-за повреждения бумажной пластинки. Это незначительное осложнение; оно требует консервативного лечения и наблюдения [23]. Однако развитие эмфиземы орбиты может привести к компрессионной или ишемической невропатии зрительного нерва и даже к слепоте [24]. А.І. Alomari и соавт. на 1-е сутки после операции наблюдали развитие подкожной эмфиземы половины лица и пневмомедиастинума, связанных с чиханием, после удаления тампонов из носа. Причиной данного осложнения, по мнению авторов, выступило повреждение бумажной пластинки. Объяснением этому служит ретроградное распространение воздуха через подвисочную ямку, ретро- и парафарингеальные пространства в мышечно-апоневротические слои лица и шеи, а далее — в средостение (из-за тесной связи с ним) [17].

По данным литературы, провоцирующими факторами развития этих осложнений являются кашель, чихание, многократная рвота, избыточные физические нагрузки в ранние сроки после удаления тампонов, что наблюдалось и в нашем случае.

Имеются данные о развитии эмфиземы превертебрального пространства после полисинусотомии по поводу хронического полипозного синусита, которую авторы связывают с повреждением слизистой задней стенки глотки при выполнении тампонады полости носа [25].

В литературе приводятся и другие случаи пневмомедиастинума, обусловленные повреждением слизистой носоглотки из-за ее повреждения отсосом [26], баллонным катетером для слуховой трубы [27], а также при выполнении аденотомии [28]. В нашем случае имелся крупный послеоперационный дефект слизистой носоглотки, располагающийся близко к трубному валу. При радикальном удалении ангиофибromы избежать его было невозможно. Мы, как и большинство авторов, связываем развитие осложнений в виде подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума с анатомическими особенностями строения слизистой носоглотки, которые способствуют проникновению воздуха через пара- и ретрофарингеальное пространство в средостение, а также с повышением давления в полости носа при чихании с закрытым ртом, кашле и рвоте [29–31].

В ходе оперативного вмешательства для формирования доступа к опухоли и расширения хирургическо-

го коридора через контралатеральную половину носа мы выполнили заднюю септэктомия. Перед проведением резекции сошника, перпендикулярной пластинки и роострума клиновидной кости формировался септальный мукопериостальный лоскут, который был помещен в верхнечелюстную пазуху через расширенное естественное соустье на время проведения операции. Данный лоскут применяется для закрытия послеоперационных дефектов основания черепа и носоглотки [32, 33]. В нашем случае его использование для закрытия раневого дефекта после удаления опухоли могло снизить риск развития эмфиземы и пневмомедиастинума.

Немаловажными, по-нашему мнению, являются сроки удаления тампонов после операции. Исходя из данных литературы, представленных выше, они варьируют от нескольких часов до 2 сут. На основании анализа опыта других авторов мы пришли к выводу, что тампоны должны находиться в полости носа не менее 2 сут с целью профилактики проникновения воздуха через дефект слизистой носоглотки и возникновения осложнений.

### Заключение

Осложнения в виде подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума после эндоскопического трансназального удаления юношеской ангиофибromы основания черепа встречаются крайне редко и обусловлены анатомической связью пара- и ретрофарингеального пространств со средостением. Для снижения риска развития данных осложнений необходимо соблюдать сроки нахождения тампонов в полости носа (не менее 2 сут), инструктировать пациентов о правилах поведения после операции (избегать чихания с закрытым ртом, кашля, рвоты, а также подъема тяжестей). Если нет необходимости применения назосептального лоскута для закрытия интраоперационных дефектов основания черепа, на завершающем этапе операции мы рекомендуем укладывать данный лоскут на раневую поверхность в ложе удаленной опухоли в проекции свода и задней стенки носоглотки, а также ямки Розенмюллера, с последующей герметизацией гемостатическими материалами и фибрин-тромбиновым клеем. По нашему мнению, данная процедура служит дополнительной мерой профилактики попадания воздуха в парафарингеальное пространство. В случае возникновения осложнений необходимо выполнить КТ шеи и грудной клетки (по неотложным показаниям), проводить наблюдение пациента в палате реанимации и интенсивной терапии. В большинстве случаев положительный результат дает консервативная (антибактериальная, противовоспалительная) терапия.



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

1. Dubey S.P., Schick B. Juvenile angiofibroma. Switzerland: Springer, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-45343-9.
2. Kim J.S., Kim D.H., Jeon E.J. et al. A case of nasopharyngeal angiofibroma removed using a minimally invasive endoscopic endonasal technique. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2018;13(4):551–5. DOI: 10.5114/wiitm.2018.75862.
3. Sciarretta V., Pasquini E., Farneti G. et al. Endoscopic sinus surgery for the treatment of vascular tumors. *Am J Rhinol* 2006;20(4):426–31. DOI: 10.2500/ajr.2006.20.2888.
4. Shah S.R., Keshri A., Patadia S. et al. Stage III nasopharyngeal angiofibroma: Improving results with endoscopic-assisted midfacial degloving and modification to the Fisch staging system. *J Cranio-maxillofac Surg* 2015;43(8):1678–83. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.07.025.
5. Nicolai P., Villaret A.B., Farina D. et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: a critical review of indications after 46 cases. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(2):67–72. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3443.
6. Huang Y., Liu Z., Want J. et al. Surgical management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: analysis of 162 cases from 1995 to 2012. *Laryngoscope* 2014;124(8):1942–6. DOI: 10.1002/lary.24522.
7. Godoy M.D., Bezerra T.F., Pinna F. de R., Voegels R.L. Complications in the endoscopic and endoscopic-assisted treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80(2):120–5. DOI: 10.5935/1808-8694.201.
8. Ardehali M.M., Samimi Ardestani S.H., Yazdani N. et al. Endoscopic approach for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: complications and outcomes. *Am J Otolaryngol* 2010;31(5):343–9. DOI: 10.1016/j.amjoto.2009.04.007.
9. Nersesyan M., Kapitanov D., Lopatin A. Our experience in endoscopic management of relapsed juvenile nasal angiofibroma. *Eur Arch Otolaryngol* 2009;266:1076–77. DOI: 10.1007/s00405-009-0987-7.
10. Leong S.C. A systematic review of surgical outcomes for advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial involvement. *Laryngoscope* 2013;123(5):1125–31. DOI: 10.1002/lary.23760.
11. Liu K., Husain Q., Kanumuri V. et al. Endoscopic graduated multiangle, multicorridor resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: an individualized, tailored, multicorridor, skull base approach. *J Neurosurg* 2016;124(5):1328–38. DOI: 10.3171/2014.1.
12. Liu Z., Hua W., Zhang H. et al. The risk factors for residual juvenile nasopharyngeal angiofibroma and the usual residual sites. *Am J Otolaryngol* 2019;40(3):343–6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.11.010.
13. Rong Z., Zixiang Y., Chang L. et al. Lacrimal hyposecretion: a surgical complication of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Otolaryngol* 2008;29(6):367–71. DOI: 10.1016/j.amjoto.2007.10.006.
14. Hillel A.T., Metzinger R.C., Nemecek A.J., Nuss D.W. Loss of reflex tearing: an expected consequence of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133(4):605–10. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.05.014.
15. Eloy P., Bachy V., Grulois V., Bertrand B. Pyocele of the lachrymal sac: A late and unusual complication after surgery for a juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Clin Ophthalmol* 2008;2(1):211–15. DOI: 10.2147/opth.s2280.
16. Sharma S.B., Janakiram T.N., Baxi H., Chinnasamy B. Trigemino-cardiac reflex during endoscopic juvenile nasopharyngeal angiofibroma surgery: an appraisal. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(7):2779–84. DOI: 10.1007/s00405-017-4521-z.
17. Alomari A.I., Alzoubi F.Q., Khatatbeh A. A case report of unusual pneumomediastinum after endoscopic sinus surgery. *Int J Surg Case Rep* 2016;29:249–53. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.11.028.
18. Aswani B., Anand S., Amarnath M., Lailu M. Bilateral pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema following functional endoscopic sinus surgery under general anaesthesia: A case report. *JMSCR* 2020;8(2):933–7.
19. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд. М.: Литтерра, 2017. Т. 2. 544 с. [Respiratory medicine: Manual: in 3 vol. Ed. by A.G. Chuchalin. 2<sup>nd</sup> edn. Moscow: Litterra, 2017. Vol. 2. 544 p. (In Russ.)].
20. Saravakos P., Taxeidis M., Kastanioudakis I., Reichel O. Subcutaneous emphysema as a complication of tonsillectomy: a systematic literature review and case report. *Iran J Otorhinolaryngol* 2018;30(96):3–10.
21. Sohail M.A., Kishore K., Stammberger H. et al. Mediastinal emphysema associated with functional endoscopic sinus surgery. A case report. *Rhinology* 1995;33(2):111–2.
22. Park J.M., Park Y.C., Lee J.N. et al. Pneumomediastinum after functional endoscopic sinus surgery under general anesthesia: A case report. *Korean J Anesthesiol* 2013;64(4):367–72. DOI: 10.4097/kjae.2013.64.4.367.
23. Карпищенко С.А., Белдовская Н.Ю., Баранская С.В., Карпов А.А. Офтальмологические осложнения функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух. Офтальмологические ведомости 2017;10(1):87–92. [Karpishchenko S.A., Beldovskaya N.Yu., Baranskaya S.V., Karpov A.A. Ophthalmic complications of functional endoscopic sinus surgery. Otol'mologicheskie vedomosti = Ophthalmological reports 2017;10(1): 87–92. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV1087-92.
24. Rubinstein A., Riddell C.E., Akram I. et al. Orbital emphysema leading to blindness following routine functional endoscopic sinus surgery. *Arch Ophthalmol* 2005;123(10):1452. DOI: 10.1001/archophth.123.10.1452.
25. Sanu A., Jayanthi N.V., Mohan A.R. Pre-vertebral surgical emphysema following functional endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol* 2006;120(11):e38. DOI: 10.1017/S0022215106003288.
26. Bellamy M.C., Berridge J.C., Hussain S.S. Surgical emphysema and upper airway obstruction complicating recovery from anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71(4):592–3. DOI: 10.1093/bja/71.4.592.
27. Shah R.R., Thomas W.W., Naples J.G., Ruckenstein M.J. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after eustachian tube balloon dilation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;159(1):203–5. DOI: 10.1177/0194599818768519.
28. Alsaleh S., Alabidi A., Mohammed Gamal A. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after adenoidectomy: A rare complications. *Glob J Oto* 2019;18(5):97–101. DOI: 10.19080/GJO.2019.18.556000.
29. Бойко Н.В., Тюкин Ю.В., Флджян Л.Ю. Подкожная эмфизема и пневмомедиастинум — редкое осложнение тонзиллэктомии. Вестник оториноларингологии 2019;84(5):81–4. [Boiko N.V., Tyukin Yu.V., Fldjyan L.Yu. Podkojnaya emfizema i pnevmomediastinum — redkoe oslojnenie tonzillektomii. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 2019;84(5): 81–4. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino20198405181.
30. De Coninck L., Goderis J., Herregods N. et al. Massive pneumomediastinum with subcutaneous emphysema after elective adenotonsillectomy in children: Involvement of the Boyle-Davis mouth gag. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*

- 2019;122:152–4.  
DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.04.023.
31. Naha A., Akhtar N., Datta P.G., Datta A. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum following adenotonsillectomy: A case report. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2019;42:62–5.  
DOI: 10.3329/bmrcb.v45i1.41810.
32. Ryu G., So Y.K., Seo M.Y. et al. Using the nasoseptal flap for reconstruction after endoscopic debridement of radionecrosis in nasopharyngeal carcinoma. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32(1):61–5.  
DOI: 10.2500/ajra.2018.32.4486.
33. Rivera-Serrano C.M., Lentz A.K., Pinheiro-Neto C., Snyderman C.H. Cadaveric study of the posterior pedicle nasoseptal flap: a novel flap for reconstruction of pharyngeal defects and velopharyngeal insufficiency. *Plast Reconstr Surg* 2013;132(5):1269–75.  
DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182a4c37b.

**Вклад авторов**

М.С. Кузнецов: написание статьи, выполнение операции, ведение пациента;  
А.В. Воронов: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, выполнение операции;  
В.В. Дворянчиков: руководство исследовательской группой, выполнение операции, научное редактирование статьи;  
Д.В. Свистов: выполнение нейрохирургического этапа операции (эмболизация питающих сосудов опухоли), научное редактирование статьи;  
А.И. Никитина: ассистирование на операции, обзор публикаций по теме статьи, наблюдение пациента.

**Authors' contribution**

M.S. Kuznetsov: article writing, performed surgeries, patient management;  
A.V. Voronov: reviewed publication related to the study, article writing, performed surgeries;  
V.V. Dvoryanchikov: leadership of the research group, performed surgeries, scientific editing of the article;  
D.V. Svistov: performing the neurosurgical stage of the operation (embolization of the feeding vessels of the tumor), scientific editing of the article;  
A.I. Nikitina: assisted, reviewed publication related to the study, patient management.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.С. Кузнецов / M.S. Kuznetsov: <http://orcid.org/0000-0002-5057-3486>  
А.В. Воронов / A.V. Voronov: <http://orcid.org/0000-0003-4030-8571>  
В.В. Дворянчиков / V.V. Dvoryanchikov: <http://orcid.org/0000-0002-0925-7596>  
Д.В. Свистов / D.V. Svistov: <http://orcid.org/0000-0002-3922-9887>  
А.И. Никитина / A.I. Nikitina: <http://orcid.org/0000-0003-4448-7239>

**Соблюдение правил биоэтики и прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 11.02.2021. **Принята к публикации:** 10.03.2021.  
**Article submitted:** 11.02.2021. **Accepted for publication:** 10.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-64-71



# Карцинома щитовидной железы с тимусоподобной дифференцировкой (CASTLE): клинический случай

А.А. Ильин<sup>1</sup>, В.В. Полькин<sup>1</sup>, П.А. Исаев<sup>1</sup>, Ф.Е. Севрюков<sup>1</sup>, Н.Ю. Двинских<sup>1</sup>, М.И. Рыженкова<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Калужская обл., Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

**Контакты:** Вячеслав Викторович Полькин [polkin83@mail.ru](mailto:polkin83@mail.ru)

Карцинома щитовидной железы с тимусоподобной дифференцировкой (Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation, CASTLE) — крайне редко встречающееся заболевание. Данный тип опухоли возникает из ткани тимуса, эктопированной в ткань щитовидной железы, обычно в возрасте 40–50 лет. В настоящей работе мы приводим клиническое наблюдение развития CASTLE у молодой пациентки, 21 года, поступившей в нашу клинику с объемным образованием в проекции левой доли щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования обнаружена опухоль щитовидной железы размером 5 см. Было проведено хирургическое вмешательство в объеме тиреоидэктомии, селективной шейной лимфодиссекции (уровень VI). Морфологическое и иммуногистохимическое исследования показали, что рак имеет тимусоподобную дифференцировку (CASTLE). Через 32 мес у пациентки возник рецидив заболевания в лимфатические узлы шеи (уровень IV, слева). Выполнено повторное хирургическое вмешательство, после которого в течение 120 мес признаков рецидива не наблюдается. Редкая встречаемость патологии обуславливает трудности в постановке диагноза на дооперационном этапе, выборе оптимальной лечебной тактики и дальнейшем диспансерном наблюдении.

**Ключевые слова:** карцинома, щитовидная железа, тимусоподобная дифференцировка, карцинома щитовидной железы с тимусоподобной дифференцировкой

**Для цитирования:** Ильин А.А., Полькин В.В., Исаев П.А. и др. Карцинома щитовидной железы с тимусоподобной дифференцировкой (CASTLE): клинический случай. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):64–71. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-64-71.

## Thyroid carcinoma with thymus-like differentiation (CASTLE) tumor: a case report

A.A. Ilyin<sup>1</sup>, V.V. Polkin<sup>1</sup>, P.A. Isaev<sup>1</sup>, F.E. Sevrakov<sup>1</sup>, N. Yu. Dvinskych<sup>1</sup>, M.I. Ryzhenkova<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., 249031 Obninsk, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia

**Contacts:** Vyacheslav Viktorovich Polkin [polkin83@mail.ru](mailto:polkin83@mail.ru)

Thyroid carcinoma with thymus-like differentiation (Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation, CASTLE) is an extremely rare disease. It arises from the thymus tissue ectopic into the tissue of the thyroid gland, usually in patients 40–50 years old. In this work, we present an observation of the development of CASTLE in a patient at a young age. A 21-year-old woman was admitted to our clinic with a volumetric education in the projection of the left lobe of the thyroid gland. Ultrasound revealed a 5-centimeter thyroid tumor. Surgery was performed in the scope of thyroidectomy, selective cervical dissection (level VI). Morphological and immunohistochemical studies showed that cancer has a thymus-like differentiation (CASTLE). After 32 months, she recurred to the lymph nodes of the neck (level IV on the left). She underwent repeated surgery, after which she was observed without signs of relapse for 120 months. The rarity of the pathology leads to difficulties in establishing a diagnosis at the pre-operative stage and in choosing the optimal treatment tactics during treatment and further follow-up.

**Key words:** carcinoma, thyroid gland, thymus-like differentiation, Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation

**For citation:** Ilyin A.A., Polkin V.V., Isaev P.A. et al. Thyroid carcinoma with thymus-like differentiation (CASTLE) tumor: a case report. Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(2):64–71. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-64-71.

## Введение

Карцинома с тимусоподобной дифференцировкой (Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation, CASTLE) представляет собой редкую опухоль, возникающую преимущественно в щитовидной железе (ЩЖ) и редко в мягких тканях шеи. Это новообразование было впервые описано в 1985 г. А. Miyauchi и соавт. [1] как интратиреоидная эпителиальная тимома. В 1991 г. J.K. Chan и J. Rosai [2] переименовали данную опухоль в CASTLE. Всемирная организация здравоохранения в 2004 г. классифицировала это новообразование как тип низкодифференцированного рака ЩЖ [3]. В 4-м издании классификации ВОЗ опухолей эндокринных органов (2017) оно было переименовано в интратиреоидную карциному тимуса [4]. К настоящему моменту в литературе описано около 110 случаев CASTLE.

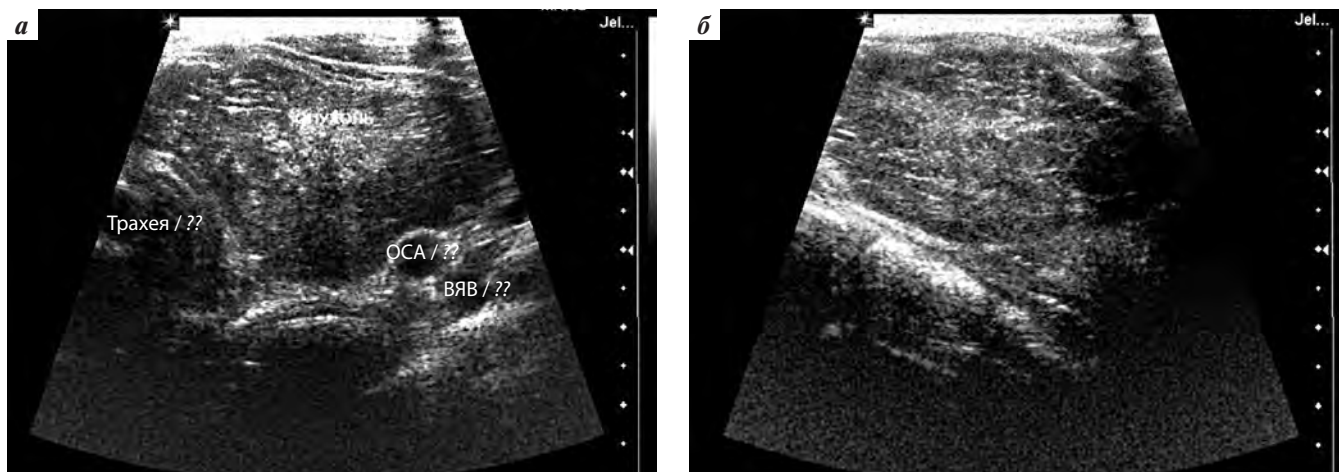
Карцинома с тимусоподобной дифференцировкой — это разновидность низкодифференцированного рака ЩЖ, имеющая архитектурное сходство с эпителиальными опухолями тимуса. Гистогенез CASTLE давно обсуждается. Данное новообразование, вероятно, возникает из остатков тимуса в ЩЖ, о чем свидетельствует наличие в некоторых случаях эктопической тимусной ткани вблизи опухоли [3]. Важно отличать CASTLE от других плохо дифференцированных и метастатических опухолей, поскольку рассматриваемое новообразование имеет сравнительно благоприятный прогноз. В большинстве случаев CASTLE возникает в ЩЖ, чаще всего в нижних ее полюсах.

## Клинический случай

**Пациентка А., 21 года.** Диагноз: CASTLE, pT3b-N0M0, I стадия.

Из анамнеза заболевания известно, что считала себя больной с марта 2008 г., когда впервые заметила наличие безболезненной опухоли в нижней трети шеи слева. На момент обращения в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в апреле 2008 г. предъявляла жалобы на чувство дискомфорта в области ЩЖ. При пальпации ЩЖ безболезненная, увеличена за счет левой доли, в проекции нижнего полюса которой пальпировалось опухолевое образование с бугристой поверхностью до 5 см в диаметре, не смещаемое, распространявшееся до сосудистого пучка и спускавшееся за ключицу. Пальпаторно лимфатические узлы (ЛУ) шеи не увеличены.

По данным эхографии: расположение ЩЖ традиционное, имеет 2 доли и перешеек. Эхоструктура неоднородная. В средней трети правой доли определяется гипоэхогенный узел округлой формы с четкими контурами, солидной структуры, размерами 0,6 × 0,5 см. В нижней трети левой доли выявляется гипоэхогенный узел неправильной формы с неровными четкими контурами размерами 4,8 × 2,4 × 3,6 см (рис. 1). Отмечено дольчатое строение опухоли. Тиреоидная ткань по периферии узла не прослеживается. Нижний полюс отодвигает сосудистый пучок кзади и латерально, распространяется за ключицу. Признаков прорастания в окружающие органы и ткани не выявлено. Лимфатические узлы шеи не увеличены.



**Рис. 1.** Сонограмма левой доли щитовидной железы с опухолью. Сольный узел размерами 4,8 × 2,4 × 3,6 см неправильной формы с четкими контурами, пониженной эхогенности по периферии и гипоэхогенным центром, без кальцинатов: а — поперечная проекция; б — продольная проекция  
**Fig. 1.** Ultrasound image of the left lobe of the thyroid gland with a tumor. A 4.8 × 2.4 × 3.6 cm solid irregular node with clear contours, hypoechoic at the periphery and isoechoic/hypoechoic in the center, without calcification areas: а — transverse view; б — longitudinal view



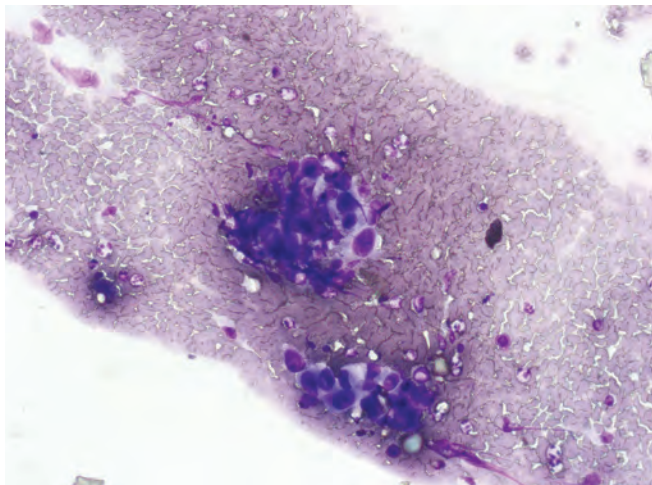


Рис. 2. Цитологическое исследование первичной опухоли щитовидной железы

Fig. 2. Cytological examination of the primary thyroid tumor

Выполнена тонкоигльная пункционная биопсия образования левой доли ЩЖ (рис. 2). В материале цитологических мазков обнаружены разрозненно расположенные полиморфные разрушенные «голые» ядра опухолевых клеток, а также разрозненно расположенные и образующие солидные структуры и плотные включения клетки злокачественного новообразования недифференцированного типа с крупными полиморфными ядрами округлой и частично вытянутой формы, с четкими ядрышками, неравномерной структурой хроматина и широкой цитоплазмой.

По данным лучевых и нелучевых методов диагностики структурных и функциональных нарушений других органов и систем не выявлено. 23.04.2008 выполнено хирургическое вмешательство в объеме тиреоидэктомии с удалением клетчатки VI уровня. Произведен воротничкообразный разрез кожи над грудиной длиной 8 см. Отсепарованы подлежащие ткани. Короткие мышцы шеи справа разведены в стороны. Левая доля ЩЖ замещена опухолевым конгломератом, прорастающим в короткие мышцы шеи, распространяющимся паратрахеально в передневерхнее средостение и оттесняющим сосудисто-нервный пучок шеи. Острым и тупым путем ЩЖ с прилежащими к левой доле короткими мышцами, клетчаткой VI уровня мобилизована и удалена единым блоком. Прослежен ход возвратных нервов с обеих сторон, паратитовидные железы визуализированы и сохранены. Гемостаз, рана послойно ушита до аспирационного дренажа. На кожу наложен погружной шов. Макропрепарат: в левой доле под капсулой плотный серо-желтый узел размерами 4 × 4 × 2,5 см (рис. 3).

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований: первичный очаг — в левой доле морфоиммуногистологическая картина CASTLE, прорастающей за пределы капсулы ЩЖ в окружающую жировую клетчатку и паратитовидную железу (TTF-1—, Tg—,

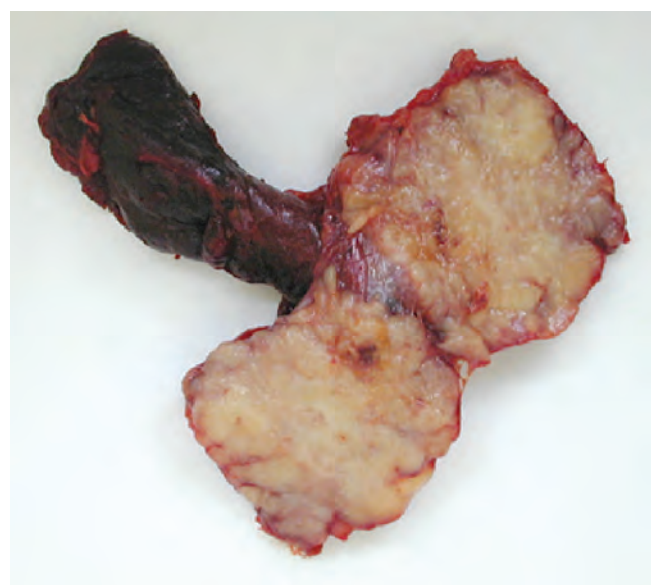
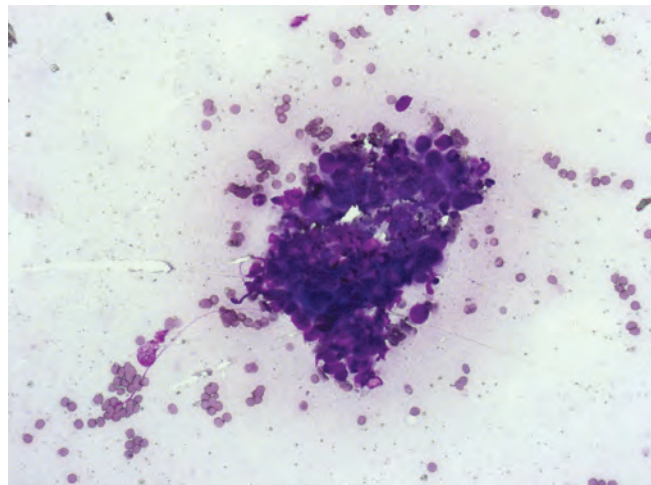


Рис. 3. Макропрепарат. Опухоль в нижнем полюсе левой доли щитовидной железы рассечена

Fig. 3. Gross specimen. The tumor in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland has been dissected

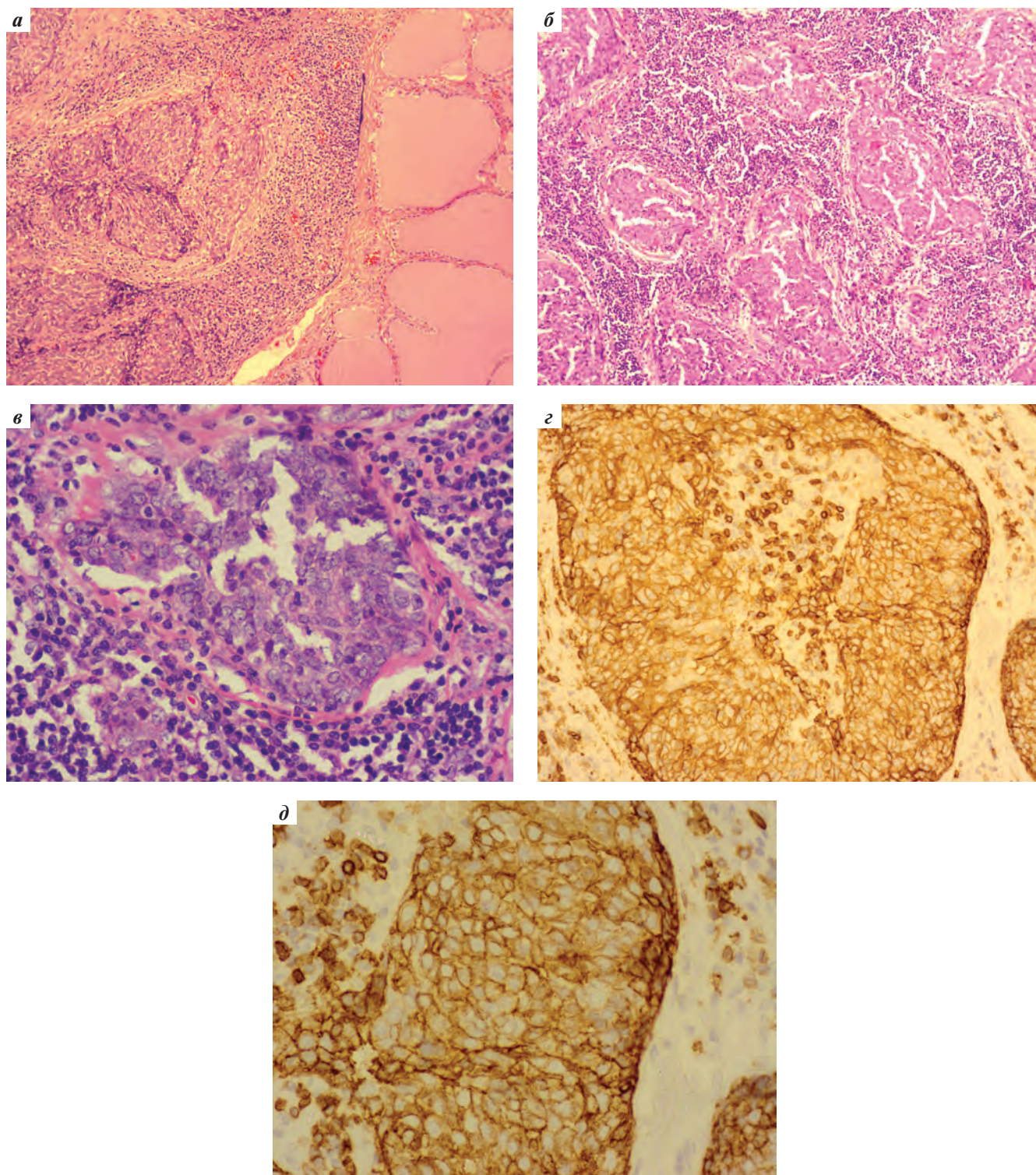
Cal—, ChrA—, Syn—, паратгормон—, CD5+, AE1/AE+) (рис. 4). Дополнительно: в противоположной доле узловой макромикрофолликулярный коллоидный зоб.

Пациентка наблюдалась с интервалом в 3–6 мес в течение 32 мес. В декабре 2010 г. возник рецидив заболевания в ЛУ шеи слева IV уровня.

При поступлении в отделение в декабре 2010 г. жалобы отсутствовали. Состояние эутиреоидное. При осмотре шеи послеоперационный рубец без признаков воспаления и инфильтрации. При пальпации в ложе ЩЖ тиреоидная ткань не определяется, ЛУ шеи не увеличены.

При эхографическом исследовании в ложе ЩЖ тиреоидная ткань не определяется (рис. 5). В нижней трети

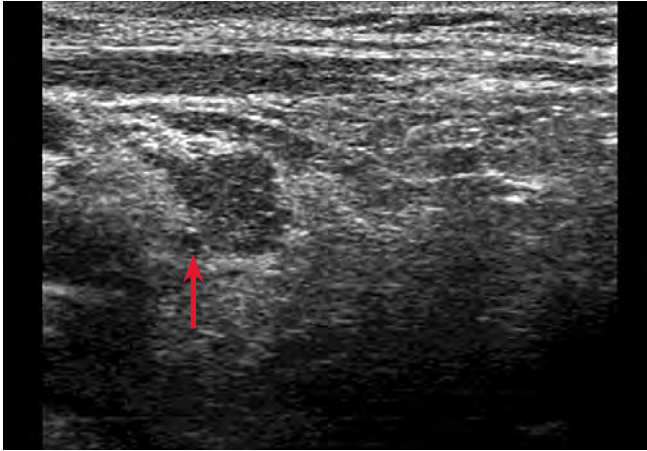




**Рис. 4.** Микроскопическое и иммуногистохимическое исследования опухоли щитовидной железы: а — окрашивание гематоксилином и эозином.  $\times 20$ . Четко отграниченная, но неинкапсулированная опухоль щитовидной железы; б — окрашивание гематоксилином и эозином.  $\times 40$ . Опухоль разделена на дольки различного размера прослойками соединительной ткани; в — окрашивание гематоксилином и эозином.  $\times 200$ . Сolidное строение из крупных полигональных клеток с широкой цитоплазмой, овоидными ядрами, четким центрально расположенным ядрышком; г — диффузная яркая мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD5; д — диффузная яркая мембранно-цитоплазматическая экспрессия мультимиктокератина AE1/AE

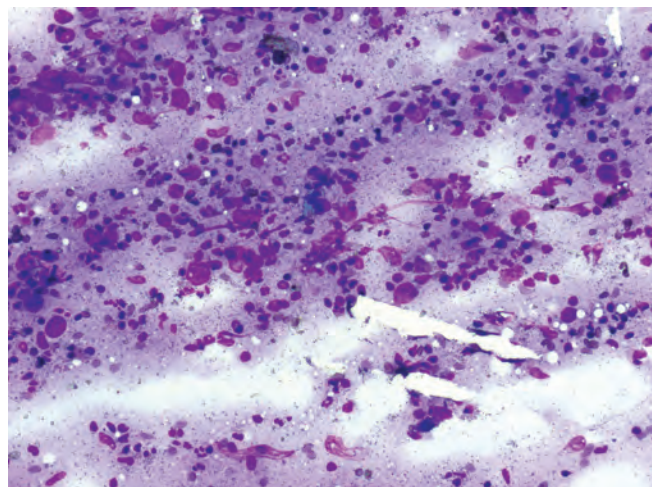
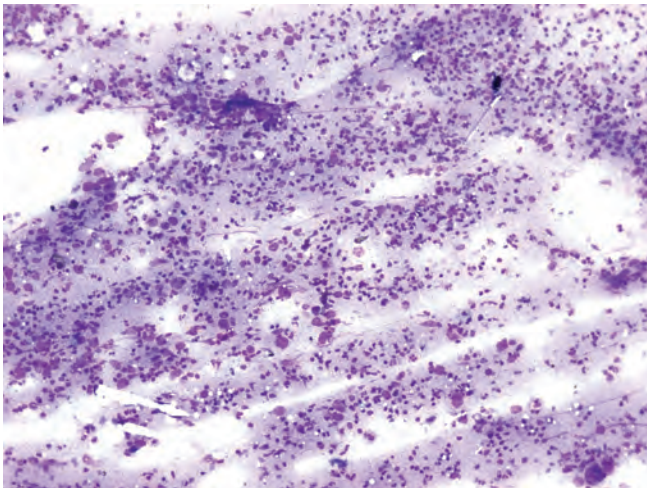
**Fig. 4.** Microscopic and immunohistochemical examination of thyroid tumors: a — hematoxylin and eosin staining.  $\times 20$ . Clearly delineated non-encapsulated thyroid tumor; б — hematoxylin and eosin staining.  $\times 40$ . The tumor consists of several lobules of various sizes by layers of connective tissue; в — hematoxylin and eosin staining.  $\times 200$ . Solid structure of large polygonal cells with a wide cytoplasm, ovoid nuclei, and a clear nucleolus located in the center; г — diffuse membrane and cytoplasmic expression of CD5; д — diffuse membrane and cytoplasmic expression of multicytokeratin AE1/AE





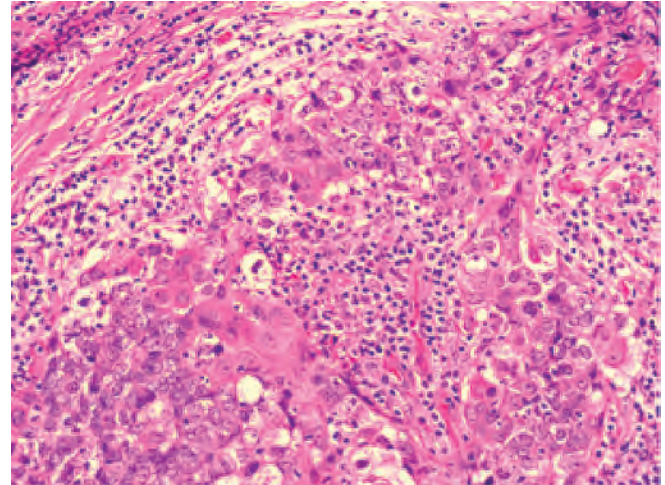
**Рис. 5.** Эхограмма лимфатического узла шеи слева (уровень IV). Сolid-ное образование неправильной формы пониженной эхогенности

**Fig. 5.** Ultrasound image of a left cervical lymph node (level IV). Solid irregular hypoechoic formation



**Рис. 6.** Цитологическое исследование метастаза карциномы щитовидной железы с тимусоподобной дифференцировкой в лимфатический узел шеи

**Fig. 6.** Cytological examination of a carcinoma showing thymus-like differentiation metastasis in the cervical lymph node



**Рис. 7.** Микроскопическое исследование метастаза карциномы щитовидной железы с тимусоподобной дифференцировкой в лимфатический узел шеи

**Fig. 7.** Microscopic examination of a carcinoma showing thymus-like differentiation metastasis in the cervical lymph node

шеи слева интравазально — единственный измененный ЛУ размерами 1,1 × 0,7 см.

По результатам лучевых и нелучевых методов диагностики данных, свидетельствующих о наличии отдаленных метастазов, не получено.

Выполнена пункционная биопсия ЛУ паравазальной области в нижней трети слева. Проведено цитологическое исследование (рис. 6). Цитограмма не позволяет исключить метастаз CASTLE в ЛУ. 23.12.2010 выполнено хирургическое вмешательство в объеме селективной шейной лимфодиссекции слева (уровень IV). Произведен разрез кожи с иссечением рубца от предшествующей операции. Кожные лоскуты отсепарованы и взяты на держалки. После рассечения рубцов мобилизован передний край кивательной мышцы слева, острым и тупым путем мобилизован и удален паравазальный ЛУ в нижней трети слева с окружающей паравазальной клетчаткой; узел интимно спаян с сонной артерией и блуждающим нервом. Гемостаз, послойное ушивание раны до аспирационного дренажа.

Гистологическое исследование: фрагмент жировой клетчатки с 3 ЛУ, в одном из них обнаружен метастаз карциномы с признаками тимусоподобной дифференцировки (рис. 7).

### Обсуждение

Карцинома с тимусоподобной дифференцировкой представляет собой редкий тип опухоли ЩЖ и развивается из эктопированной в ЩЖ ткани тимуса. CASTLE встречается почти с одинаковой частотой и у мужчин, и у женщин (1:1,3), чаще всего в течение 4–5-го десятилетия жизни (в 25–79 лет). У большинства пациентов на момент обращения отмечают объемное образование шеи (48 (78–88 %) случаев) и охриплость голоса

(11–15 (85 %) случаев). Как правило, CASTLE локализуется в нижних полюсах ЩЖ (в 73–92 % случаев) [5]. Поражение ЛУ встречается часто (у 37,4–60 % пациентов), что, вероятно, связано с особенностями клинического течения и поздним диагностированием. Описано развитие отдаленных метастазов в мозг, легкие, печень. Тем не менее карцинома характеризуется как опухоль, имеющая благоприятный прогноз.

Имеются сообщения о том, что CASTLE может развиваться и вне ЩЖ. Мы нашли 4 упоминания о случаях экстрагитреоидной CASTLE. О первом случае сообщили А.Т. Ahijsa и соавт. в 1998 г. [6]. С.М. Luo и соавт. [7] и К.У. Choi и соавт. [8] описали 2 других случая в 2005 и 2014 гг. соответственно. Недавно Е.Н. С. Wong и соавт. [9] зарегистрировали еще 1 случай CASTLE в околоушной железе.

Предоперационная диагностика CASTLE в целом затруднена не только из-за ее неспецифических клинических особенностей, но и в связи с отсутствием характерных радиологических признаков. По данным ультразвукового исследования определяются солидные опухоли неоднородной структуры без кистозных компонентов или кальцификации, причем их центральная часть слегка гиперэхогенна по сравнению с периферической частью [10]. По результатам неконтрастной компьютерной томографии (КТ) новообразования имеют нечеткие очертания и форму узлов однородной плотности. Кистозные изменения встречаются редко. При контрастной КТ опухоли обычно демонстрируют лишь умеренное гетерогенное усиление [11]. Магнитно-резонансную томографию рекомендуется проводить в случаях неопределенного заключения тонкоигольной аспирационной биопсии [12]. Т1-взвешенные изображения показывают однородную изоинтенсивность, в то время как Т2-взвешенные изображения демонстрируют гиперинтенсивность. По мнению В. Wu и соавт., магнитно-резонансная томография является более чувствительным методом, позволяющим отличить CASTLE от нормальной ткани ЩЖ, помогающим клиницистам понять взаимосвязь между опухолью и тканями ЩЖ [11]. Очень мало сообщений о роли в диагностике CASTLE позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. I. Yuami и соавт. и Т. Jackson и соавт. сообщают о том, что как первичная опухоль, так и метастатические поражения демонстрируют гиперметаболическое поглощение <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы. Они высказали предположение о потенциальной роли позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в постановке диагноза, прогнозе и мониторинге ответа пациентов на адъювантную лучевую терапию (ЛТ) [13, 14].

Предоперационная верификация CASTLE представляет значительные трудности не только из-за своей редкости, но и в связи с особенностями морфологиче-

ского строения. Опухоль имеет черты, сходные с лимфоэпителиомой, раком тимуса и плоскоклеточным раком. Кроме того, CASTLE нужно дифференцировать с папиллярным, фолликулярным, медулярным и анапластическим раком ЩЖ. В цитологическом мазке, как правило, отсутствует папиллярная или фолликулярная дифференцировка клеток. Тем не менее плоскоклеточная метаплазия может встречаться в этой группе заболеваний. Обычно в цитограмме выявляются плотные скопления и слои круглых опухолевых клеток с овальными ядрами, высоким отношением площади ядра к цитоплазме, эозинофилией цитоплазмы и четко определяющимися ядрышками [15]. Цитологическая картина при данной карциноме крайне трудна для интерпретации и требует проведения дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний. Таким образом, тонкоигольная аспирационная биопсия имеет ограниченные возможности в дооперационной диагностике CASTLE [16]. Окончательный диагноз может быть поставлен только после гистологического и иммуногистохимического исследований послеоперационного материала. Иммуногистохимическая положительная реакция к CD5 и CD117 помогает диагностировать CASTLE. Экспрессия p63 и CK определяется только в некоторых случаях. Почти во всех случаях отсутствует экспрессия TG, TTF-1 и кальцитонина [17, 18].

Хирургическое вмешательство — это основа лечения CASTLE. По данным литературы, >50 % пациентов на момент постановки диагноза имели метастазы в регионарные ЛУ, в связи с чем большинству больных выполнялась тиреоидэктомия с селективной лимфодиссекцией [5, 18, 19]. У нашей пациентки не было клинически обнаружено поражение ЛУ шеи. Несмотря на это, мы выполнили селективную лимфодиссекцию VI уровня с профилактической целью. При плановом гистологическом исследовании данных, свидетельствующих о наличии метастазов в паратрахеальные ЛУ шеи, не получено. Полная резекция опухоли была признана решающей для обеспечения высоких показателей долгосрочной выживаемости и уменьшения частоты местных рецидивов.

Прогноз для хирургических больных благоприятный: показатель частоты локорегионарных рецидивов составил 14–21 %, 5- и 10-летней специфической выживаемости — 90 и 82 % соответственно [5, 19, 20]. При экстрагитреоидном варианте CASTLE, в случае если ЩЖ интактна, тиреоидэктомия не требуется [6–9]. Роль ЛТ в лечении CASTLE является спорной из-за отсутствия многоцентровых исследований. Данное новообразование представляет собой разновидность радиочувствительной опухоли. В некоторых исследованиях был продемонстрирован благоприятный исход при использовании адъювантной ЛТ со значительным снижением местного и регионального рецидива [20]. При этом эффект более выражен у пациентов с метастазами



в регионарные ЛУ шеи. Многие авторы предполагают, что для пациентов, у которых отсутствует метастатическое поражение ЛУ, из-за низкого риска рецидива заболевания достаточно хирургического вмешательства, а адъювантная ЛТ и химиотерапия (ХТ) не требуются [21]. Таким образом, адъювантную ЛТ рекомендуется проводить у больных с экстракапсулярной инвазией, положительными хирургическими краями или метастазами в регионарные ЛУ шеи [20, 22].

У нашей пациентки, несмотря на экстракапсулярную инвазию, адъювантная ЛТ не проводилась. Рецидив заболевания в виде единичного метастатического поражения возник вне зоны операции только через 32 мес. После повторного хирургического вмешательства пациентка наблюдается без признаков рецидива в течение 120 мес.

В некоторых исследованиях показано, что самостоятельная ЛТ уменьшает размеры опухоли (в долгосрочном контроле), однако повторный рост оставшейся жизнеспособной опухоли все же происходит [23]. Роль ХТ при лечении CASTLE не ясна. К. Kakudo и соавт. свидетельствовали о незначительном ответе при применении доксорубина, циклофосфида и нимустина [24]. S. Roка и соавт. сообщили о 2 пациентах с прогрессированием заболевания, несмотря на применение цисплатина и эпирубина в качестве терапии 1-й линии с последующим применением доксорубина, иринотекана и доцетаксела в качестве терапии

2, 3 и 4-й линий [21]. Для установления роли ХТ в лечении CASTLE необходимы дальнейшие клинические исследования. Спасительная хирургия самостоятельно или в сочетании с ЛТ наиболее часто применяется при местном и регионарном рецидиве [25]. В связи с немногочисленностью случаев CASTLE преимущества ХТ и иммунотерапии для пациентов с рецидивирующими/метастатическими заболеваниями все еще остаются неопределенными.

### Заключение

Карцинома щитовидной железы с тимусоподобной дифференцировкой имеет благоприятный прогноз. Это необычный тип злокачественной опухоли ЩЖ с неспецифическими клиническими и рентгенологическими характеристиками. Важно дифференцировать CASTLE от других агрессивных видов рака ЩЖ. Иммуногистохимическое исследование (включая определение CD5), играет большую роль в окончательной постановке диагноза. Радикальная резекция и селективная шейная лимфодиссекция рассматриваются как основа лечения, адъювантная ЛТ рекомендуется для местно-распространенных опухолей, тогда как роль ХТ неясна. Рекомендовано долгосрочное наблюдение, поскольку рецидивы могут возникать после лечения в течение 10 лет. Также нужно регулярно проводить ультразвуковое исследование и интервальную КТ шеи каждые 1–2 года.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miyauchi A., Kuma K., Matsuzuka F. et al. Intrathyroidal epithelial thymoma: an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1985;9(1):128–35. DOI: 10.1007/BF01656263.
2. Chan J.K., Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: A unifying concept. *Hum Pathol* 1991;22(4):349–67. DOI: 10.1016/0046-8177(91)90083-2.
3. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. World health organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004. Pp. 96–97.
4. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC Press, 2017. Pp. 125–126.
5. Ge W., Yao Y.Z., Chen G., Ding Y.T. Clinical analysis of 82 cases of carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid. *Oncol Lett* 2016;11(2):1321–6. DOI: 10.3892/ol.2015.4055.
6. Ahuja A.T., Chan E.S.Y., Allen P.W. et al. Carcinoma showing thymiclike differentiation (CASTLE tumor). *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(7):1225–8.
7. Luo C.M., Hsueh C., Chen T.M. Extrathyroid carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) tumor – a new case report and review of literature. *Head Neck* 2005;27:927–33. DOI: 10.1002/hed.20237.
8. Choi K.Y., Kwon M.J., Ahn H.K. et al. Extrathyroid carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE): a new case report and review of the therapeutic role of neck dissection and radiotherapy. *World J Surg Oncol* 2014;12:247. DOI: 10.1186/1477-7819-12-247.
9. Wong E.H.C., Tetter N., Tzankov A., Muller L. CASTLE tumor of the parotid: first documented case, literature review, and genetic analysis of the cancer. *Head Neck* 2018;40(1):E1–4. DOI: 10.1002/hed.24985.
10. Yamamoto Y., Yamada K., Motoi N. et al. Sonographic findings in three cases of carcinoma showing thymus-like differentiation. *J Clin Ultrasound* 2013;41(9):574–8. DOI: 10.1002/jcu.21997.
11. Wu B., Sun T., Gu Y. et al. CT and MR imaging of thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE): A report of ten cases. *Br J Radiol* 2016;89(1060):20150726. DOI: 10.1259/bjr.20150726.
12. Musella M., De Franciscis S., Amorosi A. et al. CASTLE tumour of the thyroid. Value of multiplanar imaging acquisition. *Ann Ital Chir* 2006;77(6):509–12.
13. Iyama I., Wachsmann J., Truelson J. et al. Detection of widespread metastasis in a case of aggressive carcinoma showing thymuslike differentiation (CASTLE disease) using <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015;40(8):689–91. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000788.
14. Jackson T., Viner M., Subramaniam R. FDG PET/CT of carcinoma showing thymus-like differentiation. *Clin Nucl Med* 2012;37(7):718–9. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318252d20e.
15. Chang S., Joo M., Kim H. Cytologic findings of thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation: A case report. *Korean J Pathol* 2012;46(3):302–5. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.3.302.

16. Collins J.A., Ping B., Bishop J.A., Ali S.Z. Carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE): cytopathological features and differential diagnosis. *Acta Cytol* 2016; 60(5):421–8. DOI: 10.1159/000448836.
17. Cui X.J., Zhang C.Y., Su P. et al. [Clinicopathologic characteristics of head and neck carcinoma showing thymus-like element]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2017;46(3):155–9. [In Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.003.
18. Wang Y.F., Liu B., Fan X.S. et al. Thyroid carcinoma showing thymus-like elements: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis. *Am J Clin Pathol* 2015;143(2):223–33. DOI: 10.1309/AJCPB7PS6QHWEFRK.
19. Dong W., Zhang P., Li J. et al. Outcome of thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation in patients undergoing radical resection. *World J Surg* 2018;42(6):1754–61. DOI: 10.1007/s00268-017-4339-2.
20. Noh J.M., Ha S.Y., Ahn Y.C. et al. Potential role of adjuvant radiation therapy in cervical thymic neoplasm involving thyroid gland or neck. *Cancer Res Treat* 2015;47(3):436–40. DOI: 10.4143/crt.2013.184. Epub 2014 Nov 17.
21. Roka S., Kornek G., Schuller J. et al. Carcinoma showing thymic-like elements – a rare malignancy of the thyroid gland. *Br J Surg* 2004;91(2): 142–5. DOI: 10.1002/bjs.4510.
22. Kong F.F., Ying H.M., Zhai R.P. et al. Clinical outcome of intensity modulated radiotherapy for carcinoma showing thymus-like differentiation. *Oncotarget* 2016;(7):81899–905. DOI: 10.18632/oncotarget.11914.
23. Tsutsui H., Hoshi M., Kubota M. et al. Management of thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) invading the trachea. *Surg Today* 2013;43(11):1261–8. DOI: 10.1007/s00595-013-0560-2.
24. Kakudo K., Bai Y., Ozaki T. et al. Intra-thyroid epithelial thymoma (ITET) and carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE): CD5-positive neoplasms mimicking squamous cell carcinoma of the thyroid. *Histol Histopathol* 2013;28(5): 543–56. DOI: 10.14670/HH-28.543.
25. Attene F., Pisano I.P., Pala C., Marrosu A. et al. Surgical management of primary and recurrent carcinoma showing thymus-like elements (CASTLE). *Ann Ital Chir* 2017;(88):247–52.

#### Вклад авторов

А.А. Ильин, В.В. Полькин: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;  
П.А. Исаев, Ф.Е. Севрюков: научное консультирование;  
М.И. Рыженкова: проведение цитологического исследования;  
Н.Ю. Двинских: проведение гистологического и иммуногистохимического исследований;  
С.А. Иванов, А.Д. Каприн: научное редактирование статьи.

#### Authors' contribution

A.A. Ilyin, V.V. Polkin: reviewed relevant publications, article writing;  
P.A. Isaev, F.E. Sevrakov: performed scientific consulting;  
M.I. Ryzhenkova: conducting a cytological examination;  
N.Yu. Dvinskykh: conducting histological and immunohistochemical studies;  
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific editing of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>  
В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>  
П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>  
Ф.Е. Севрюков / F.E. Sevrakov: <https://orcid.org/0000-0002-9756-6275>  
Н.Ю. Двинских / N.Yu. Dvinskykh: <https://orcid.org/0000-0002-4335-973X>  
М.И. Рыженкова / M.I. Ryzhenkova: <https://orcid.org/0000-0002-4840-7163>  
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>  
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0002-3071-3971>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 20.01.2021. **Принята к публикации:** 25.03.2021.

**Article submitted:** 20.01.2021. **Accepted for publication:** 25.03.2021.



## Итоги симпозиума «Системная терапия плоскоклеточного рака головы и шеи. В поисках оптимальных решений...», прошедшего в рамках VII ежегодного конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи

26–27 марта 2021 г. состоялся VII ежегодный конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (РОС ОГШ) с международным участием, организаторами которого, помимо этого общества, выступили Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО), Фонд поддержки противораковых организаций «Вместе против рака». В рамках конгресса при поддержке компании Bristol-Myers Squibb 26 марта 2021 г. был проведен симпозиум «Системная терапия плоскоклеточного рака головы и шеи. В поисках оптимальных решений...» под председательством доктора медицинских наук, профессора, президента РОС ОГШ Али Мурадовича Мудунова.

Симпозиум был посвящен одной из самых сложных и актуальных проблем лечения опухолей головы и шеи — выбору оптимального системного лечения (терапии 1-й и 2-й линий) при рецидивах плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). В своем докладе профессор А. М. Мудунов сделал акцент на общепринятых и дискуссионных вопросах системной терапии ПРГШ 1-й линии и напомнил о современных достижениях в этой области. Особое внимание Али Мурадович уделил наиболее актуальному виду лекарственного лечения этой патологии — иммунотерапии, представив краткий обзор результатов клинических исследований.

С докладом, посвященным вопросу получения наилучших результатов при прогрессировании или рецидиве после платиносодержащей терапии, выступила кандидат медицинских наук, врач-химиотерапевт Светлана Игоревна Кутукова, представляющая ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург). В своем выступлении она рассказала о результатах исследований CheckMate 141 и HANNA, в которых были подтверждены эффективность и безопасность препарата ниволумаб в реальной клинической практике у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ. В рамках доклада были определены роль иммунотерапии в лечении больных, а также показания к применению этого лекарственного средства.

С финальным докладом, посвященным трудностям рутинной практики, выступила кандидат медицинских

наук Анастасия Валерьевна Игнатова, врач-онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Она сделала акцент на наиболее сложных клинических ситуациях при лечении ПРГШ, объяснила алгоритм выбора терапии в соответствии с российскими и мировыми клиническими рекомендациями, отметила актуальность иммунотерапии в каждом конкретном случае. Особое внимание было уделено оценке ответа на иммунотерапию по критериям irRECIST и феномену псевдопрогрессирования, а также основным критериям оценки необходимости продолжения иммунотерапии, подтверждающим результаты клинических исследований. Тематика конференции вызвала большой интерес у онкологов, радиологов, химиотерапевтов ведущих и региональных медицинских учреждений.

В завершающей дискуссии А. М. Мудунов рассказал о роли иммунотерапии в лечении пациентов с рецидивным и метастатическим ПРГШ и обратил внимание на необходимость междисциплинарного и межрегионального сотрудничества специалистов. Проведенный симпозиум, как и аналогичные профильные мероприятия, имеет важное образовательное и практическое значение, так как освещает наиболее актуальные проблемы лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, демонстрирует современные достижения онкологии и способствует налаживанию сотрудничества специалистов различных профилей из разных учреждений нашей страны.

## Профессору Рубену Ильичу АЗИЗЯНУ – 60 лет!

Рубен Ильич Азизян родился 3 июня 1961 г. в семье врачей. После окончания в 1984 г. Ереванского медицинского института и клинической ординатуры на кафедре оториноларингологии Центрального института усовершенствования врачей (ныне ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России) учился в аспирантуре. В 1989 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Доброкачественные опухоли и опухолеподобные новообразования наружного уха». Работал врачом-онкологом в отделении ЛОР-онкологии Научно-исследовательского института рентгенологии и онкологии Минздрава Армянской ССР (Ереван).

В 1994 г. Рубен Ильич поступил в докторантуру Российского онкологического научного центра Российской академии медицинских наук им. Н.Н. Блохина (ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей) и в 1997 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Комбинированные реконструктивные операции при опухолях головы и шеи». Работал под руководством профессоров



В.С. Погосова, Г.В. Фалилеева, Е.Г. Матякина. Сегодня Рубен Ильич продолжает достойно трудиться в одном из сложнейших направлений клинической онкологии. С 1998 г. Р.И. Азизян работает в отделении опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей. Преподавал на кафедре госпитальной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова в должности профессора. В 2007 г. Рубену Ильичу было присвоено звание профессора, а в 2009 г. он избран иностранным членом Академии наук Армении.



Ежегодная конференция по опухолям головы и шеи с международным участием. 2020 г. В президиуме (слева направо) профессора А.М. Мудунов, Р.И. Азизян и С.О. Подвязников

С 2015 по 2019 г. Рубен Ильич заведовал 4-м отделением хирургии опухолей черепно-челюстно-лицевой области Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Будучи одним из лучших экспертов в области диагностики и лечения опухолей головы и шеи, он продолжает научную и лечебно-консультативную работу в качестве ведущего научного сотрудника онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Р.И. Азизян является автором более 90 научных работ, 6 учебных пособий, 4 патентов на изобретения, соавтором книги «Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи». Под его руководством защищены 6 кандидатских и 1 докторская диссертации.

Профессор Р.И. Азизян является членом Правления Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, членом редакционной коллегии журнала «Опухоли головы и шеи».

Рубен Ильич активно применяет свой педагогический опыт, большой научный и практический потенциал, помогает становлению молодых специалистов. Он встречает свой юбилей на подъеме творческих сил.

**Мы желаем Рубену Ильичу здоровья, новых достижений в научной и клинической работе!**

*Правление Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, редакция журнала «Опухоли головы и шеи», сотрудники онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи)*

*Национального медицинского исследовательского центра 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](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
  - контактный телефон,
  - рабочий адрес с указанием индекса,
  - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

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

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

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

## 6. Структура статьи

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

## 7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

## 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

## Общие положения:

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

**Материалы для публикации принимаются по адресу** [info@hnonco.ru](mailto:info@hnonco.ru) с обязательным указанием названия журнала.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**