

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Улучшение диагностики
«скрытого» метастазирования
при плоскоклеточном раке слизистой
оболочки полости рта cT1–2N0M0**

**Папиллярный рак щитовидной железы
с транслокацией в гене TPM3-NTRK1**

**Современные аспекты диагностики
и лечения аденокистозного рака
трахеи и гортани**

**Стратегия лечения ВПЧ-позитивного
рака ротоглотки**

1

2022 / ТОМ 12

HEAD
and NECK
TUMORS

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Подвязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 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)

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Редактор **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

Руководитель проекта
А.И. Беликова +7 (499) 929-96-19,
belikova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору

в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций, ПИ № ФС 77-36990
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли головы и шеи»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Опухоли головы и шеи.
2022. Том 12. № 1. 1–128.
Сдано в печать: 13.04.2022.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 82408.
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский пер.,
дом 13 строение 16.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.ogsh.abvpress.ru

1
ТОМ 12
'22

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

Дворниченко Виктория Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лучший онколог России (2004), 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 «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 ИГК ФМБА России (Москва, Россия)

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

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

Ткачев 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) 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 Тази (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)

Унгнадзе 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

Алымов 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

1
VOL. 12
'22

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.
2022. Vol. 12. No. 1. 1–128.

Submitted: 13.04.2022.

© PH "ABV-Press", 2022
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, 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. Hertzen 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)

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. Hertzen 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

<i>А.М. Мудунов, И.М. Гельфанд, М.А. Кропотов, А.А. Ахундов, С.О. Подвязников, А.С. Вилкова, А.В. Дубинина, М.Е. Билик, С.М. Каспшик, А.С. Крылов</i> Улучшение диагностики «скрытого» метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0	12
<i>Д.М. Белов, В.Б. Карахан, А.Х. Бекяшев, Н.В. Севян, В.А. Алешин, А.А. Митрофанов, Е.В. Прозоренко, Д.В. Сашин, Н.В. Гаранина</i> Хирургическое лечение пациентов с церебральными метастазами в моторной области	26
<i>Л.В. Болотина, Т.В. Устинова, Т.И. Дешкина, П.В. Голубев, Н.Н. Любавина, А.А. Феденко, А.Д. Каприн</i> Рациональная последовательность моноклональных антител в лечении нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи	35
<i>Ю.Н. Юсеф, А.С. Стоюхина</i> Метастатическое поражение хориоидеи на фоне полихимиотерапии	53

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>М.Р. Савчук, Н.В. Швед, Н.А. Савёлов, И.Л. Плакса</i> Папиллярный рак щитовидной железы с транслокацией в гене <i>TPM3-NTRK1</i>	65
<i>Б.Г. Пхешхова, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, М.Б. Пак, К.Б. Ищенко</i> Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации	72
<i>Д.Е. Михалев, О.Д. Байдик, М.Р. Мухамедов, П.Г. Сысолятин</i> Распространенность и проблемы организации медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта (на примере Томской области)	79
<i>M.S. Brose, Yu. Panaseykin, B. Konda, C. de la Fouchardiere, B.G.M. Hughes, A.G. Gianoukakis, Y.J. Park, I. Romanov, M.K. Krzyzanowska, S. Leboulleux, T.A. Binder, C. Dutcus, R. Xie, M.H. Taylor</i> Рандомизированное исследование по оценке безопасности и эффективности двух дозировок леватиниба — 18 и 24 мг — у пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы	86

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>Л.Г. Кожанов, А.Л. Кожанов, Е.С. Романова</i> Современные аспекты диагностики и лечения аденокистозного рака трахеи и гортани: обзор литературы	99
<i>К.Е. Рощина, А.Х. Бекяшев, Д.Р. Насхлеташвили, И.К. Осинев, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян</i> Современные стратегии лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг: обзор литературы	107

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>А.П. Поляков, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, Д.С. Кудашкина, Д.В. Сидоров, А.А. Троицкий, А.Р. Геворков</i> Использование иммуноонкологических препаратов в лечении метастатической меланомы кожи с поражением лимфатических узлов редкой локализации: клиническое наблюдение	114
<i>Е.Н. Новожилова, В.И. Попадюк, С.А. Соколов, И.Ф. Чумаков, А.И. Чернолев</i> Случай успешного лечения трахеопищеводного свища с использованием лазерного воздействия	120

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	128
-------------------------------------	-----

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>A.M. Mudunov, I.M. Gelfand, M.A. Kropotov, A.A. Akhundov, S.O. Podvyaznikov, A.S. Vilkova, A.V. Dubinina, M.E. Bilik, S.M. Kaspshik, A.S. Krylov</i> Improved diagnostics of “concealed” metastases in patients with cT1–2N0M0 oral squamous cell carcinoma	13
<i>D.M. Belov, V.B. Karakhan, A.Kh. Bekyashev, N.V. Sevyay, V.A. Aleshin, A.A. Mitrofanov, E.V. Prozorenko, D.V. Sashin, N.V. Garanina</i> Surgical treatment of patients with cerebral metastases in the motor area	27
<i>L.V. Bolotina, T.V. Ustinova, T.I. Deshkina, P.V. Golubev, N.N. Lyubavina, A.A. Fedenko, A.D. Kaprin</i> Rational sequence of monoclonal antibodies in the treatment of non-resectable head and neck squamous cell carcinoma	35
<i>Yu.N. Yusef, A.S. Stoyukhina</i> Metastatic lesion of the choroid against the background of polychemotherapy	53

ORIGINAL REPORTS

<i>M.R. Savchuk, N.V. Shved, N.A. Savelov, I.L. Plaksa</i> Papillary thyroid cancer with translocation in the <i>TPM3-NTRK1</i> gene	65
<i>B.G. Pksheshkhova, A.M. Mudunov, R.I. Azizyan, M.B. Pak, K.B. Ishchenko</i> Estimation of the prevalence of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian Federation	72
<i>D.E. Mikhalev, O.D. Baydik, M.R. Mukhamedov, P.G. Sysolyatin</i> Prevalence and organization problems of medical care to patients with precancerous oral cavity mucosa diseases (on the Tomsk Region example)	79
<i>M.S. Brose, Yu. Panaseykin, B. Konda, C. de la Fouchardiere, B.G.M. Hughes, A.G. Gianoukakis, Y.J. Park, I. Romanov, M.K. Krzyzanowska, S. Lebouilleux, T.A. Binder, C. Dutcus, R. Xie, M.H. Taylor</i> A randomized study to evaluate the safety and efficacy of two dosages of lenvatinib – 18 and 24 mg – in patients with radioiodine refract differentiated thyroid cancer	86

REVIEW REPORTS

<i>L.G. Kozhanov, A.L. Kozhanov, E.S. Romanova</i> Current aspects of the diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma of the trachea and larynx: a literature review	99
<i>K.E. Roshchina, A.Kh. Bekyashev, D.R. Naskhletashvili, I.K. Osinov, A.N. Savateev, D.A. Khalafyan</i> Modern strategies for the treatment of patients with kidney cancer of brain metastases: literature review	107

CLINICAL CASE

<i>A.P. Polyakov, L.V. Bolotina, A.L. Kornetskaya, D.S. Kudashkina, D.V. Sidorov, A.A. Troitskiy, A.R. Gevorkov</i> Immuno-oncological drugs application in the treatment of metastatic cutaneous melanoma with lymph nodes metastases of rare localization: a case report	114
<i>E.N. Novozhilova, V.I. Popadyuk, S.A. Sokolov, I.F. Chumakov, A.I. Chernolev</i> A case of successful treatment of tracheoesophageal fistula using laser exposure	120

INFORMATION FOR AUTHORS	128
--------------------------------------	-----

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25



Улучшение диагностики «скрытого» метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0

А.М. Мудунов^{1,2}, И.М. Гельфанд³, М.А. Кропотов³, А.А. Ахундов³, С.О. Подвязников⁴, А.С. Вилкова³,
А.В. Дубинина³, М.Е. Билик³, С.М. Каспшик³, А.С. Крылов³

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

²кафедра онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

⁴кафедра онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Введение. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, даже на ранних стадиях (T1–2N0M0), склонен к регионарному метастазированию. При морфологическом исследовании в 20 % удаленных клинически непораженных лимфатических узлов обнаруживаются «скрытые» метастазы. Их наличие снижает показатели выживаемости в 2 раза. Выполнение профилактической шейной лимфодиссекции на ранних стадиях онкологического заболевания по сравнению с динамическим наблюдением улучшает выживаемость с 67,5 до 80 %. В то же время некоторые авторы считают elective шейную лимфодиссекцию чрезмерной лечебной процедурой, а только динамическое наблюдение – недостаточным.

Цель исследования – анализ применения проточной цитометрии для выявления «скрытых» метастазов в сторожевых лимфатических узлах как метод, определяющий показания к проведению шейной лимфодиссекции при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0.

Материалы и методы. В исследование вошли 27 пациентов, из них 13 (48,1 %) – с распространенностью процесса T1N0M0, 14 (51,9 %) – с T2N0M0. Всем больным на 1-м этапе выполнены удаление первичного очага, шейная лимфодиссекция с определением сторожевых лимфатических узлов. После мобилизации половина этих лимфатических узлов направлялась на рутинное морфологическое исследование с последующим иммуногистохимическим исследованием, а половина – на проточную цитометрию. Далее проводилось сравнение полученных данных.

Результаты. Исследованы 46 удаленных сторожевых лимфатических узлов 27 пациентов. Плановое гистологическое исследование выявило 4 (8,7 %) «скрытых» метастаза. Применение метода полимеразной цепной реакции позволило дополнительно обнаружить еще 16 (37,8 %) метастазов. Наиболее часто поражались I, II и III уровни. По данным проточной цитометрии при глубине инвазии менее 4 мм «скрытые» метастазы были выявлены в 20 % случаев, при глубине от 4 до 8 мм – в 60 % случаев.

Среднее время наблюдения за пациентами составило $20,4 \pm 11,7$ мес (от 2,2 до 42,5 мес, медиана – 19,5 мес). За этот период все больные живы. Из 27 (100 %) пациентов с заболеванием T1–2N0M0 «скрытые» метастазы обнаружены у 17 (63 %) больных. У 10 (37 %) пациентов они выявлены не были. В 1 случае, при плоскоклеточном раке слизистой оболочки дна полости рта T1N0M0, выполнено только удаление первичной опухоли и сторожевого лимфатического узла. По результатам морфологического исследования и проточной цитометрии метастатического поражения не обнаружено. Через 14,8 мес реализовался ипсилатеральный регионарный метастаз cN3. Трехлетняя выживаемость без признаков прогрессирования составила $94,7 \pm 5,1$ %.

Заключение. Вследствие высокой чувствительности и скорости получения результатов проточная цитометрия может стать методом выбора при решении вопроса о проведении шейной лимфодиссекции у пациентов с cN0. Исследование продолжается.

Ключевые слова: «скрытые» метастазы, биопсия сторожевого лимфатического узла, сигнальный лимфатический узел, плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, микрометастазы

Для цитирования: Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Кропотов М.А. и др. Улучшение диагностики «скрытого» метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):12–25. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25.

Improved diagnostics of “concealed” metastases in patients with cT1–2N0M0 oral squamous cell carcinoma

A.M. Mudunov^{1,2}, I.M. Gelfand³, M.A. Kropotov³, A.A. Akhundov³, S.O. Podvyaznikov⁴, A.S. Vilkova³, A.V. Dubinina³, M.E. Bilik³, S.M. Kaspshik³, A.S. Krylov³

¹Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dst., Moscow Region, Russia;

²Department of Oncology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Healthcare of the Russian Federation; Bld. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴Acad. A.I. Savitsky Department of Oncology and Palliative Medicine of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 12/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Igor Mikhailovich Gelfand igorgelf@yandex.ru

Introduction. Oral squamous cell carcinoma is associated with a high risk of regional metastasis even in early stages (T1–2N0M0). Morphological examination reveals concealed metastases in 20 % of removed clinically unaffected lymph nodes.

Objective – to evaluate the effectiveness of flow cytometry for detection of concealed metastases in sentinel lymph nodes as an indication for cervical lymph node dissection in patients with stage cT1–2N0M0 oral squamous cell carcinoma.

Materials and methods. This study included 27 patients, including 13 patients (48.1 %) with stage T1N0M0 cancer and 14 patients with stage T2N0M0 cancer (51.9 %). At the first stage, all participants underwent primary tumor removal and cervical lymph node dissection with sentinel lymph node examination. After mobilization, half of these lymph nodes was used for routine morphological examination followed by immunohistochemical examination, while the second half of them was analyzed using flow cytometry. Then we compared the results obtained.

Results. We examined 46 removed sentinel lymph nodes from 27 patients. Conventional histological examination revealed 4 concealed metastases (8.7 %). Polymerase chain reaction allowed us to detect another 16 metastases (37.8 %). Levels I, II, and III lymph nodes were most frequently affected. Flow cytometry demonstrated that 20 % of patients with a <4 mm invasion had concealed metastases, whereas patients with a 4 to 8 mm invasion had concealed metastases in 60 % of cases.

Median follow-up time was 20.4 ± 11.7 months (range: 2.2 to 42.5 months; median 19.5 months). All participants were alive during this time. Seventeen out of 27 patients with stage T1–2N0M0 disease (63 %) were found to have concealed metastases, while the remaining ten patients (37 %) had no metastasis. One patient with stage T1N0M0 oral floor squamous cell carcinoma underwent the removal of the primary tumor and sentinel lymph node. Morphological examination and flow cytometry showed no metastatic lesions. After 14.8 months, the patient developed ipsilateral regional CN3 metastasis. The three-year progression-free survival rate was 94.7 ± 5.1 %.

Conclusion. Highly sensible and rapid flow cytometry can become the method of choice in the diagnosis of metastases and deciding on cervical lymph node dissection in patients with cN0 disease. The study is still ongoing.

Key words: “concealed” metastases, sentinel lymph node biopsy, signal lymph node, oral squamous cell, carcinoma micrometastases

For citation: Mudunov A.M., Gelfand I.M., Kropotov M.A. et al. Improved diagnostics of “concealed” metastases in patients with cT1–2N0M0 oral squamous cell carcinoma. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(1):12–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25.

Введение

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта даже на ранних стадиях (T1–2N0M0) склонен к регионарному метастазированию. При морфологическом исследовании в 20 % случаев удаленных клинически непораженных лимфатических узлов (ЛУ) обнаруживаются «скрытые» метастазы [1, 2]. Их наличие снижает показатели выживаемости в 2 раза [1, 2]. Выполнение профилактической шейной лимфодиссекции на ранних стадиях онкологического заболевания по сравнению с динамическим наблюдением улучшает выживаемость с 67,5 до 80 % [1]. В то же время некоторые авторы считают электроктивную шейную лимфодиссекцию чрезмерной лечебной процедурой, а только динамическое наблюдение — недостаточным [2].

В зависимости от размера опухолевого поражения метастазы подразделяются на депозит опухолевых

клеток (<0,2 мм в диаметре), микрометастаз (от 0,2–2 мм в диаметре) и макрометастаз (>2 мм в диаметре) [3]. При стандартном патологоанатомическом исследовании удаленной клетчатки шеи выполняется микроскопия с окраской гематоксилином и эозином. Как правило, патологоанатом делает не более 2 срезов с каждого ЛУ. При применении такого метода выявления «скрытых» метастазов наблюдается большой процент ложноотрицательных результатов, т. е. пропущенных метастазов в ЛУ. При этом повторное, более тщательное морфологическое исследование ЛУ иммуногистохимическим методом позволяет выявить метастазы в 5–58 % случаев [4]. Решением данной проблемы является использование персонифицированного подхода с применением новой методики, позволяющей более точно определять наличие микрометастазов в регионарных ЛУ [2].

Биопсия сторожевого лимфатического узла (СЛУ) с последовательным секционированием может быть рассмотрена как альтернатива функциональной шейной лимфодиссекции. Чувствительность этого метода достигает 90 %, а отрицательная прогностическая ценность — 96 % [5, 6]. Он основан на концепции, которая заключается в удалении СЛУ или 1-го ближайшего ЛУ, расположенного по ходу путей лимфооттока от опухоли. Если СЛУ не поражен, то и в остальных ЛУ регионарного бассейна нет метастазов. Очевидно, что статус СЛУ является показанием к выполнению шейной лимфодиссекции на начальных стадиях заболевания [7].

Чувствительность морфологического исследования при определении «скрытого» метастазирования может быть улучшена с помощью проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования с использованием маркеров эпителиальных клеток, например антител к цитокератину AE1/AE3. Данный маркер распознает цитокератин не только плоскоклеточного рака, но и естественный цитокератин, который присутствует в эпителиальной ткани, например в слюнных железах [8]. MUC1 экспрессируется клетками большинства эпителиальных злокачественных опухолей человека при раке молочной железы, яичников, матки, поджелудочной, предстательной желез, легких, органов верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, орофарингеальной зоны, а также клетками ряда новообразований гемопоэтической ткани [9]. Молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM), трансмембранный гликопротеин, экспрессируется при быстропрогрессирующих опухолях эпителиального происхождения [10].

Совокупная оценка экспрессии этих маркеров методом проточной цитометрии может значительно повысить точность и скорость выявления микрометастазов в СЛУ [11]. В литературе встречается описание использования нескольких экспериментальных методов обнаружения метастазов в ЛУ. В большинстве случаев применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР) с 1 или несколькими клеточными маркерами [4]. L. Тао и соавт. в 2006 г. опубликовали результаты исследования, нацеленного на определение мРНК цитокератина-19 методом ПЦР при выявлении «скрытого» метастазирования плоскоклеточного рака полости рта и глотки. Были проанализированы 1328 ЛУ. Частота выявления метастазов с помощью патологоанатомического исследования с дальнейшим ИГХ-исследованием составила 16,3 %. Амплификация матричной РНК цитокератина-19, определенная методом ПЦР, позволила обнаружить 36 % скрытых метастазов. Значения экспрессии мРНК цитокератина-19 в гистологически положительных ЛУ оказалась в 4 раза выше, чем в отрицательных [12]. Проточная цитометрия позволяет определить экспрессию маркеров путем поштучного

анализа каждой клетки и обнаружить наличие реальных жизнеспособных опухолевых клеток в образце.

Исследование С.А. Hartan и соавт. продемонстрировало высокую эффективность проточной цитометрии при обнаружении микрометастазирования в случае почечно-клеточного рака. Так, у 26 % пациентов по данным проточной цитометрии были выявлены метастазы, которые не удалось определить рутинным патологоанатомическим исследованием [13].

Цель исследования — анализ применения проточной цитометрии для выявления «скрытых» метастазов в СЛУ при cN0 как метод, определяющий показания к проведению шейной лимфодиссекции при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0.

Данный метод позволяет исследовать весь ЛУ, а не только его отдельные срезы. Биопсия СЛУ на ранних стадиях рака слизистой оболочки полости рта может стать методом выбора при решении вопроса о выполнении функциональной шейной лимфодиссекции.

Материалы и методы

В исследование вошли 27 пациентов с диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, cT1–2N0M0», ранее не получавших лечения. Средний возраст больных составил 56,3 года.

По данным клинического обследования, включающего пальпацию и ультразвуковое исследование (УЗИ), ни у 1 больного не было обнаружено регионарных метастазов (cN0). Всем пациентам проведена функциональная шейная лимфодиссекция с определением СЛУ. Стадирование после хирургического лечения выполнялось по международной классификации Tumor, Nodus и Metastasis (TNM) 8-го пересмотра (2017).

Наиболее часто процесс локализовался в языке (19 (70,4 %) случаев), а также наблюдался в слизистой оболочке тканей дна полости рта (5 (18,5 %) случаев), альвеолярном отростке нижней челюсти (2 (7,4 %) случая) и слизистой оболочке щеки (1 (3,7 %) случай). Характеристика пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта представлена в табл. 1. Пораженные СЛУ выявлены у 17 (62,9 %) пациентов. Высокодифференцированный плоскоклеточный рак встречался в 16 (59,3 %) случаях, умеренно-дифференцированный — в 10 (37,0 %), низкодифференцированный — в 1 (3,7 %).

Стадию заболевания определяли в соответствии с TNM 8-го пересмотра. Стоит отметить, что у 2 (7,4 %) пациентов были выявлены макро- и микрометастазы. Только микрометастазы обнаружены у 14 (51,8 %) больных, а только макрометастазы — у 1 (3,7 %). В 37 % случаев встречались несколько СЛУ. Один СЛУ наблюдался у 17 (62,9 %) пациентов, 2 — у 6 (22,2 %), 3 — у 4 (14,8 %).

Методика определения сторожевого лимфатического узла. Всем пациентам на 1-м этапе лечения проводили

Таблица 1. Характеристика пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта ($n = 27$)**Table 1.** Characteristics of patients with oral squamous cell carcinoma ($n = 27$)

Параметр Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Sex:	
муж male	14 (51,8)
жен female	13 (48,2)
Локализация: Location:	
язык tongue	19 (70,4)
слизистая оболочка тканей дна полости рта oral floor mucosa	5 (18,5)
альвеолярный отросток нижней челюсти alveolar process of the mandible	2 (7,4)
слизистая оболочка щеки cheek mucosa	1 (3,7)
Степень дифференциации опухоли: Tumor differentiation grade:	
высокодифференцированная well differentiated	16 (59,2)
умеренно-дифференцированная moderately differentiated	10 (37)
низкодифференцированная poorly differentiated	1 (3,7)
Глубина инвазии: Depth of invasion:	
<4 мм <4 mm	5 (18,5)
от 4 до 8 мм 4 to 8 mm	15 (55,6)
>8 мм >8 mm	7 (25,9)
Количество сигнальных лимфатических узлов: Number of sentinel lymph nodes:	
1	17 (62,9)
2	6 (22,2)
3	4 (14,8)

удаление первичной опухоли, биопсию СЛУ и шейную лимфодиссекцию. Биопсию СЛУ выполняли по двухдневному протоколу. Для визуализации этих ЛУ использовали радиофармпрепарат (РФП) Технефит (нанокolloид, меченный изотопом ^{99m}Tc , диаметр частиц — 200–1000 нм). За 14–24 ч до операции выполняли подслизистую инъекцию данного РФП в 3–4 точки по периметру образования (перитуморально).

Через 30–60 мин после введения 0,2–0,5 мл РФП с суммарной активностью 100–150 МБк проводили исследование лимфооттока, картирование и разметку СЛУ. На 1-м этапе в режиме persistent с помощью

«заряженной» указки выполняли сопоставление и маркировку перманентным маркером на коже визуализируемых СЛУ. Затем проводили статическую скintiграфию в 4 проекциях: передней, задней, правой боковой и левой боковой. На 2-м этапе выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Гибридные исследования проводили на системе Symbia серии Т с 2-срезовой конфигурацией КТ. Толщина среза составила 5 мм, шаг спирали — 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAC 60360 — $0,8 \times 0,4$ мм, $0,8 \times 0,7$ мм. Параметры ОФЭКТ/КТ: матрица — 128×128 , 64 угловых позиции при вращении детекторов, время записи на 1 угол вращения — 10 с. В результате были получены эмиссионные радионуклидные и трансмиссионные рентгеновские томограммы исследуемого участка тела, после чего формировались совмещенные изображения. Исследование проводили в положении пациента лежа на спине. Верхняя граница сканирования проходила на уровне костей свода черепа, нижняя — на уровне Th_5 .

Применение ОФЭКТ/КТ позволило получить информацию о характере лимфооттока от первичной опухоли (ипсилатеральный, контралатеральный или двусторонний) и более точно определить анатомическую локализацию СЛУ (рис. 1). Оценка данных ОФЭКТ/КТ осуществлялась врачом-радиологом, проводившим исследование, и оперирующим хирургом.

На следующий день, спустя 16–18 ч после введения РФП, выполняли хирургический этап. Сначала дополнительно осуществляли интраоперационный поиск СЛУ с помощью портативной гамма-камеры Sentinella (рис. 2). Его выполняли с помощью разметки, сделанной на коже, и лазерного указателя, установленного в области кристалла гамма-камеры, а затем проводили биопсию.

Дополнительно, за 10 мин до выполнения лимфодиссекции, в область первичной опухоли перитуморально вводили флуоресцентный препарат индоцианин зеленый-пульсион (ICG). С помощью системы визуализации SPY в операционной ране обнаружено накопление ICG в СЛУ (рис. 3).

Удаленный СЛУ повторно исследовали на препаровочном столе с помощью портативной гамма-камеры Sentinella и гамма-зонда. Клетчатка и все удаленные во время операции ЛУ также анализировались с использованием портативной гамма-камеры для поиска возможных дополнительных СЛУ. В тех случаях, когда числовые/визуальные показания гамма-камеры и звуковой сигнал зонда свидетельствовали об активном накоплении РФП в ЛУ, он расценивался как сторожевой (рис. 4).

Перед завершением операции для подтверждения удаления всех СЛУ проводили быстрое сканирование операционного поля с помощью портативной гамма-камеры.

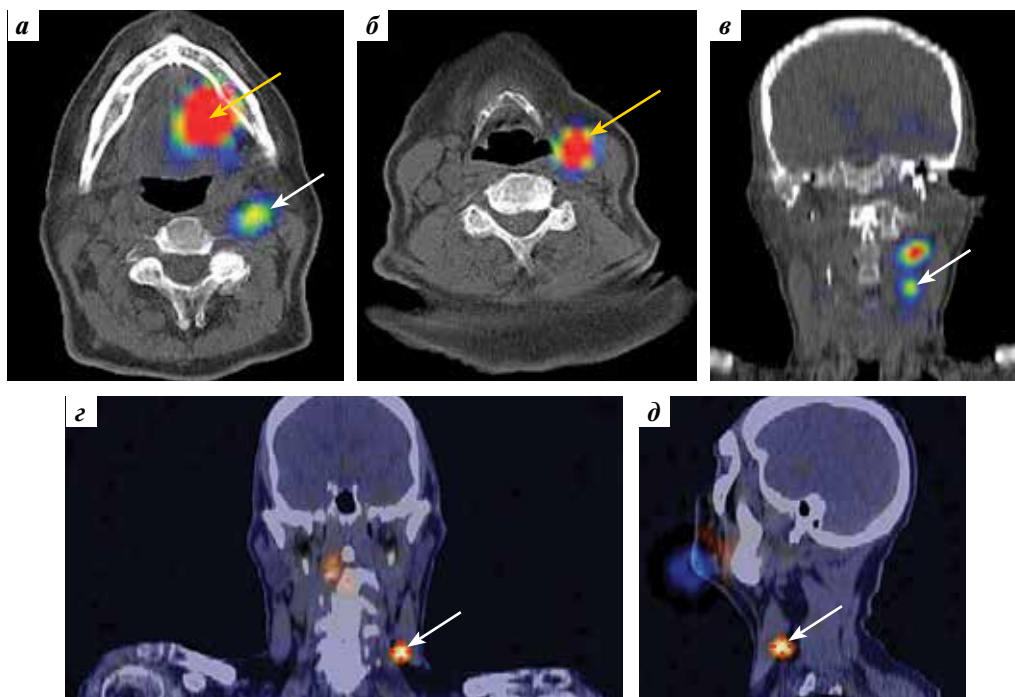


Рис. 1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с использованием лимфотропного радиофармпрепарата: а — накопление радиофармпрепарата в месте его введения (помечено желтой стрелкой) и сторожевом лимфатическом узле II уровня (помечено белой стрелкой), аксиальная проекция; б — накопление радиофармпрепарата в лимфатическом узле III уровня, аксиальная проекция; в, г — фронтальная проекция; д — сагиттальная проекция

Fig. 1. Contrast-enhanced single-photon emission computed tomography/computed tomography: а — contrast agent accumulation at the site of its administration (yellow arrow) and level II sentinel lymph node (white arrow), axial view; б — contrast agent accumulation in level III sentinel lymph node, axial view; в, г — front view; д — sagittal view

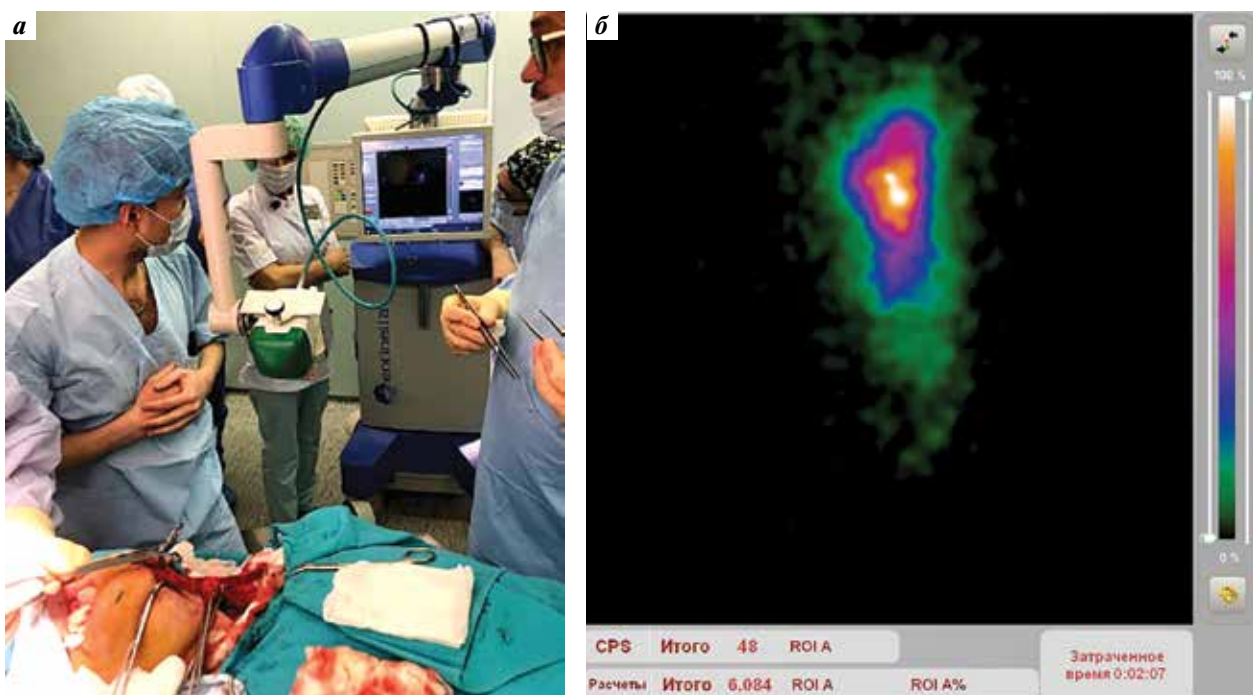


Рис. 2. Интраоперационный поиск сторожевого лимфатического узла с помощью портативной гамма-камеры Sentinella (а). На мониторе камеры виден очаг повышенного накопления радиофармпрепарата, соответствующий этому лимфатическому узлу (б)

Fig. 2. Intraoperative search for the sentinel lymph node using the portable gamma camera Sentinella (а). Area of contrast agent accumulation in this sentinel lymph node is visualized (б)

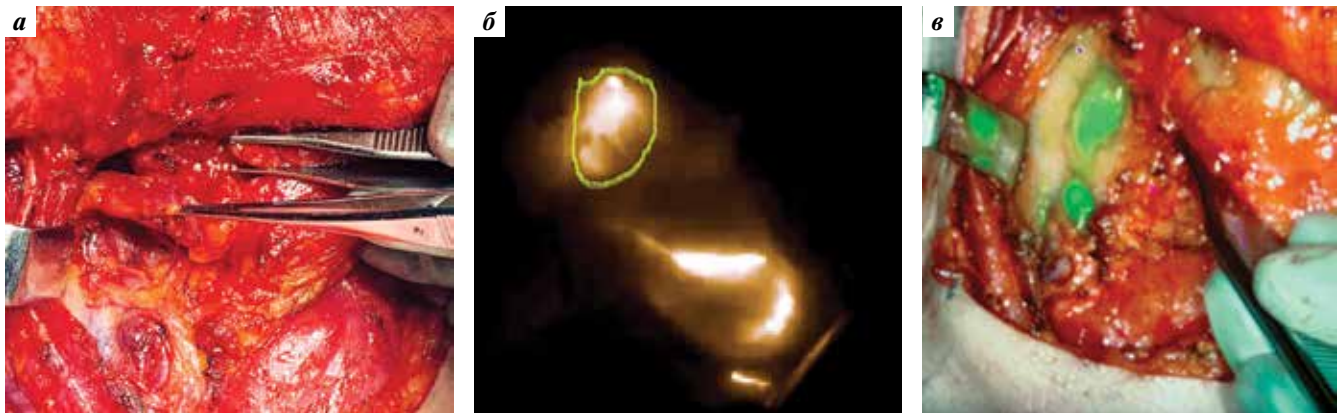


Рис. 3. Интраоперационный поиск сторожевого лимфатического узла: а — вид операционной раны; б — визуализация накопления индоцианина зеленого в сторожевом лимфатическом узле с помощью системы SPY (Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина); в — визуализация накопления индоцианина зеленого в сторожевом лимфатическом узле с помощью системы Stryker (Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция)

Fig. 3. Intraoperative search for the sentinel lymph node: a — surgical wound; б — accumulation of indocyanine green in the sentinel lymph node visualized using the SPY system (N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center); в — accumulation of indocyanine green in the sentinel lymph node visualized using the Stryker system (Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden)

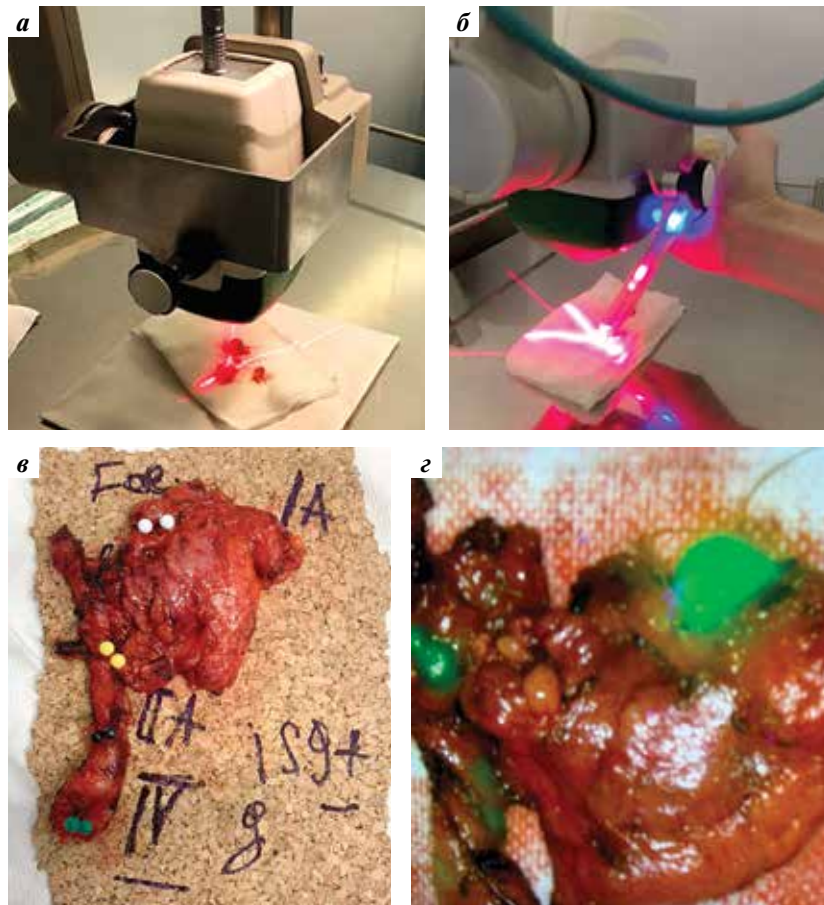


Рис. 4. Исследование удаленных лимфатических узлов: а — сканирование с помощью портативной гамма-камеры; б — сканирование с использованием гамма-зонда. Полученное изображение и звуковой сигнал зонда свидетельствуют о накоплении радиофармпрепарата в лимфатическом узле; в — маркировка удаленных сторожевых лимфатических узлов; з — накопление индоцианина зеленого подтверждает статус сторожевых лимфатических узлов

Fig. 4. Examination of removed lymph nodes: а — scanning using a portable gamma camera; б — scanning using a gamma probe. The image and sound signal of the probe indicate contrast agent accumulation in the lymph node; в — marking of the removed sentinel lymph nodes; з — accumulation of indocyanine green confirms the status of sentinel lymph nodes

Таблица 2. Распределение сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) в зависимости от характеристики опухоли

Table 2. Distribution of sentinel lymph nodes (SNLs) depending on tumor characteristics

Показатель Parameter	Всего случаев, абс. (%) (n = 27) Total cases, abs. (%) (n = 27)	Отрицательные СЛУ, абс. (%) (n = 10) Negative SLNs, abs. (%) (n = 10)	Положительные СЛУ, абс. (%) (n = 17) Positive SLNs, abs. (%) (n = 17)
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%):			
муж male	14 (100)	4 (28,5)	10 (71,5)
жен female	13 (100)	6 (46,1)	7 (53,9)
Средний возраст, лет Mean age, years	56,3	62,7	49,9
Стадия, абс. (%): Stage, abs. (%):			
T1	13 (100)	5 (38,4)	8 (61,5)
T2	14 (100)	4 (28,5)	10 (71,5)
Локализация, абс. (%): Location, abs. (%):			
язык tongue	19 (100)	8 (42,1)	11 (57,9)
слизистая оболочка тканей дна полости рта oral floor mucosa	5 (100)	1 (20)	4 (80)
альвеолярный отросток нижней челюсти alveolar process of the mandible	2 (100)	1 (50)	1 (50)
слизистая оболочка щеки cheek mucosa	1 (100)	1 (100)	—
Дифференцировка опухоли, абс. (%): Tumor differentiation, abs. (%):			
высокодифференцированная well differentiated	16 (100)	5 (33,3)	11 (66,7)
умеренно-дифференцированная moderately differentiated	10 (100)	4 (40)	6 (60)
низкодифференцированная poorly differentiated	1 (100)	1 (100)	—
Глубина инвазии, абс. (%): Depth of invasion, abs. (%):			
<4 мм <4 mm	5 (100)	4 (80)	1 (20)
от 4 до 8 мм 4 to 8 mm	15 (100)	6 (40)	9 (60)
>8 мм >8 mm	7 (100)	1 (14,2)	6 (85,8)
pN-классификация, абс. (%): pN stage, abs. (%):			
cN0/pN0	—	10 (37,0)	—
cN0/pN1mi	—	—	14 (51,8)
cN0/pN+ (ma)	—	—	1 (3,7)
cN0/pN ma/mi	—	—	2 (7,4)
Количество СЛУ, абс. (%): Number of sentinel lymph nodes, abs. (%):			
1	17 (100)	6 (35,2)	11 (64,8)
2	6 (100)	3 (50)	3 (50)
3	4 (100)	1 (25)	3 (75)

Таблица 3. Распределение сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) с метастазами в зависимости от уровня регионарного метастазирования

Table 3. Distribution of sentinel lymph nodes (SLNs) with metastases depending on the level of regional metastasis

Уровни метастазирования Levels of metastasis	Всего СЛУ, абс. (%) Total SLNs, abs. (%)	pN+, абс. (%)
I	7 (15,4)	2 (4,3)
II	28 (60,9)	10 (21,8)
III	8 (17,3)	6 (13,2)
IV	1 (2,1)	1 (2,1)
V	—	—
VI	—	—
Skip	2 (4,3)	1 (2,1)
Всего	46 (100)	20 (43,5)

Морфологическое исследование. После операции проводили плановое патологоанатомическое исследование клетчатки шеи и первичного очага. Сторожевые ЛУ делили на 2 части: одну отправляли на морфологическое исследование, а другую — на проточную цитометрию. При плановом гистологическом исследовании морфолог разделял присланный фрагмент СЛУ на 2–3 части, затем делали их серийные срезы толщиной 3 мк. После рутинного гистологического исследования с окраской срезов гематоксилином и эозином на материале СЛУ проводили плановое ИГХ-исследование с антителом PAN Cytokeratin. При необходимости дополнительно выполняли реакцию с антителом Cytokeratin 5/6.

Характеристика сторожевого лимфатического узла. На данный момент в исследование включены 27 пациентов (14 мужчин и 13 женщин). Набор ведется с января 2018 г. по настоящее время (табл. 2).

Всего на момент подсчета было выявлено 46 (100 %) СЛУ. В 25 (60,9 %) случаях они локализовались на II уровне, далее по частоте обнаружения следуют уровни I и III: 7 (15,3 %) и 8 (17,3 % случаев соответственно). Реже всего СЛУ локализовались на IV уровне — в 1 (2,2 %) случае. В 2 (4,3 %) случаях они были обнаружены вне зон регионарного метастазирования. Из 46 выявленных СЛУ в 20 (43,3 %) из них найдены «скрытые» метастазы (табл. 3).

Чаще всего «скрытые» метастазы, как и СЛУ, были обнаружены на II уровне (в 10 (21,8 %) случаях). На III уровне они встречались в 6 (13,2 %) случаях, на I уровне — в 2 (4,3 %) и реже всего — на IV уровне (в 1 (2,1 %) случае). «Прыгающие» метастазы наблюдались у 1 (2,1 %) пациента. Они локализовались

на платизме. Данные ЛУ были определены как сторожевые, в 1 из них был выявлен «скрытый» метастаз.

При плановом патологоанатомическом исследовании удаленной клетчатки шеи в 2 случаях обнаружены метастазы в других регионарных зонах.

Метод проточной цитометрии. Особенностью метода проточной цитометрии является высокая чувствительность. Он позволяет обнаружить 0,3–1 % опухолевых клеток в «непораженных» ЛУ.

Для получения клеточной суспензии образцы ЛУ подвергаются умеренной гомогенизации с помощью модуля BD Medimachine Module (BD Bioscience, США) при комнатной температуре с последующей фильтрацией через фильтр Filcon 50 мкм (BD Bioscience, США). Для изучения внутриклеточных белков проводили реакцию пермеабилзации с помощью набора PerFix-nc Kit (Beckman Coulter, США), который позволяет изменять проницаемость мембраны клеток. В работе использовали антитела к Cytokeratin 5/8, меченные Alexa-488 (Novus Biologicals, США), к EpCAM (краситель FITC) и CD227 (краситель BV 515) (BD Bioscience, США).

В целях снижения неспецифического окрашивания на этапе пермеабилзации в реакционную смесь вносили реактив Fc Block (BD Bioscience, США). Количество живых клеток определяли с помощью стандартной прямой реакции иммунофлуоресценции с применением красителя 7-AAD (Beckman Coulter, США). Для идентификации лимфоцитов использовали антитела к панлейкоцитарному антигену CD45, меченные APC (BD Bioscience, США).

Экспрессию изучаемых маркеров оценивали на проточном цитометре FACSCanto II (BD Bioscience, США) с программным пакетом FACSDiva 7.0. В каждом образце анализировали не менее 1 000 000 событий из гейта одиночных событий (синглетов).

Использована следующая стратегия последовательного гейтирования опухолевых клеток онкологических больных:

- 1-й этап — построение дотплота в координатах FSC-H vs. FSC-A, выделение гейта одиночных событий (синглетов);
- 2-й этап — построение дотплота в координатах SSC-H vs. CD45 APC, выделение гейта отрицательных событий по параметру CD45 (из анализа исключали лейкоциты);
- 3-й этап — построение дотплота в координатах SSC-H vs. 7 AAD, выделение гейта отрицательных событий по параметру 7-AAD (из анализа исключали неживые клетки);
- 4-й этап — построение дотплота в координатах SSC-H vs. Cytokeratin 5/8+ EpCAM+ CD227 с учетом событий из гейта живых клеток, определение количества опухолевых клеток (рис. 5).

Исследование образцов ЛУ проведено в лаборатории клинической иммунологии отдела клинито-

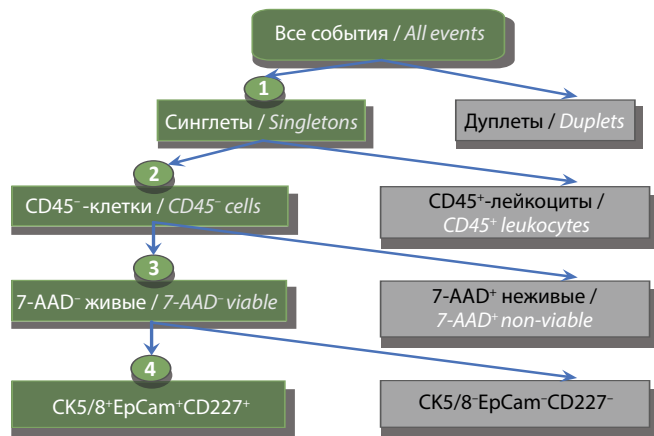


Рис. 5. Стратегия последовательного гейтирования опухолевых клеток сторожевого лимфатического узла

Fig. 5. Sequential gating strategy for tumor cells from a sentinel lymph node

лабораторной диагностики Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Его выполнил научный сотрудник, кандидат медицинских наук Е.Н. Захарова под руководством заведующего отделом, доктора биологических наук Т.Н. Заботиной.

Результаты

Исследованы 46 СЛУ, удаленных у 27 пациентов. Плановое гистологическое исследование СЛУ выявило 4 (8,7 %) «скрытых» метастаза. Метод ПЦР позволил дополнительно обнаружить еще 16 (37,8 %) метастазов. Чаще всего были поражены I, II и III уровни (см. табл. 2, 3). При толщине опухоли менее 4 мм «скрытые» метастазы выявлены у 11,7 % пациентов.

Таблица 4. Результаты методов диагностики «скрытых» метастазов

Table 4. Diagnostics of concealed metastases

Метод Method	ИП, n TP, n	ИО, n TN, n	ЛП, n FP, n	ЛО, n FN, n	Чувствительность, % (ДИ) Sensitivity, % (CI)	Специфичность, % (ДИ) Specificity, % (CI)	Точность, % (ДИ) Accuracy, % (CI)	Пр+ (ДИ) PP+ (CI)	Пр- (ДИ) PP- (CI)
Гистологическое и иммуногистохимическое исследования Histological and immunohistochemical studies	4	26	0	16	20 (8,3–20,0)	100 (91,0–100)	65,2 (55,0–65,2)	100 (41,4–100)	61,9 (56,3–61,9)
Проточная цитометрия Flow cytometry	20	26	—	—	96 (87,0–100)	100 (90,0–100)	100 (88,7–100)	100 (87,0–100)	100 (90,0–100)

Примечание. ИП — истинно положительные результаты; ИО — истинно отрицательные результаты; ЛП — ложноположительные результаты; ЛО — ложноотрицательные результаты; ДИ — доверительный интервал; Пр+ — положительные прогностические значения; Пр- — отрицательные прогностические значения.

Note. TP — true positive results; TN — true negative results; FP — false positive results; FN — false negative results; DI — confidence interval; PP+ — positive prognostic values; PP- — negative prognostic values.

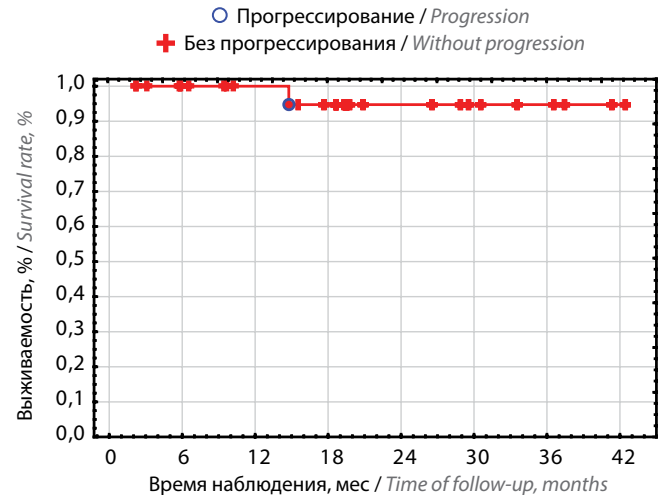


Рис. 6. Трехлетняя выживаемость без признаков прогрессирования пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки дна полости рта

Fig. 6. Three-year progression-free survival of patients with squamous cell carcinoma of the oral floor

Среднее время наблюдения за больными составило $20,4 \pm 11,7$ мес (от 2,2 до 42,5 мес, медиана — 19,5 мес), 3-летняя выживаемость без признаков прогрессирования — $94,7 \pm 5,1$ % (рис. 6). В 1 случае при плоскоклеточном раке слизистой оболочки дна полости рта T1N0M0 было выполнено только удаление первичной опухоли и СЛУ. Глубина инвазии удаленной опухоли составила 2 мм. По результатам морфологического исследования и проточной цитометрии метастатического поражения не выявлено. Через 14,8 мес обнаружен ипсилатеральный регионарный метастаз cN3. Пациенту проведены 2 курса полихимиотерапии по схеме DCF с последующей лечебной лимфодиссекцией.

По данным статистического анализа биопсии СЛУ чувствительность рутинного патологоанатомического

исследования составила 20 %, точность — 65,2 %. При добавлении проточной цитометрии чувствительность увеличилась до 96 %, а точность составила 100 % (табл. 4).

Даже при небольших процессах, соответствующих стадии T1, микрометастазы в СЛУ встречаются у 71 %. При стадии T2 количество пораженных СЛУ значительно не отличалось и составило 61,5 %.

Благодаря высокой чувствительности проточной цитометрии, в 20 % случаев удалось обнаружить «скрытые» метастазы даже при толщине опухоли менее 4 мм. При ее увеличении от 4 до 8 мм риск «скрытого» метастазирования возрастал до 60 %, при толщине 8 мм и более — до 85,8 %.

Количество отрицательных СЛУ при стадиях T1 и T2 составило 28,5 и 38,4 % соответственно. Таким образом, практически у 30 % пациентов с заболеванием ранних стадий пути регионарного метастазирования остаются непораженными. В данной группе больных можно ограничиться только биопсией СЛУ и удалением первичной опухоли.

Обсуждение

Дискуссия о выборе лечебного воздействия при клинически непораженных регионарных ЛУ (cN0) у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0 продолжается до сих пор. Такие методы, как пальпация, МРТ, КТ, УЗИ с аспирационной биопсией, недостаточно чувствительны для определения «скрытого» метастазирования [14]. Несмотря на то что толщина опухоли является прогностическим фактором его развития, этот показатель не может считаться определяющим критерием для решения вопроса о выполнении лимфодиссекции. В табл. 5 представлены результаты исследований, посвященных определению влияния толщины опухоли на риск развития «скрытого» метастазирования.

Показатели критической толщины опухоли, по данным различных авторов, различаются. В последних опубликованных исследованиях P. Cariati и соавт. (2020) 5 % «скрытых» метастазов были выявлены при толщине опухоли, не превышающей 4 мм. Увеличение толщины ≥ 4 мм повышает риск метастазирования почти в 10 раз (до 45,7 %) [19]. В работе J.-H. Shin 2020 г. показано, что «скрытые» метастазы при толщине менее 3 мм не обнаруживаются, тогда как ее увеличение повышает риск «скрытого» метастазирования в 20 раз (до 22 %) [20, 25]. По данным И.С. Романова [18], толщина опухоли 8 мм является критической. При ее превышении риск регионарного метастазирования возрастает в 3 раза.

Существует множество исследований, результаты которых говорят о том, что биопсия СЛУ сопоставима с шейной лимфодиссекцией — «золотым стандартом» определения N-стадии [26–35]. Данные различных

многоцентровых исследований показали высокую чувствительность этого метода — от 88 до 98 % (табл. 6).

Таблица 5. Влияние толщины опухоли на развитие «скрытого» метастазирования при плоскоклеточном раке полости рта

Table 5. Association between tumor thickness and probability of concealed metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma

Авторы Authors	Толщина опухоли, мм Tumor thickness, mm	Частота метастазиро- вания в зависимости от указанных параметров, % Frequency of metastasis depending on the parameters specified, %	
		<	≥
Язык Tongue			
S.H. Huang и соавт. [15] S.H. Huang et al. [15]	4,0	4,5	16,8
A.P. Yuen и соавт. [16] A.P. Yuen et al. [16]	3,0	8,0	44,0
H. Fukano и соавт. [17] H. Fukano et al. [17]	5,0	5,9	64,7
И.С. Романов [18]	8,0	13,6	35,9
P. Cariati и соавт. [19] P. Cariati et al. [19]	4,0	5,0	45,7
J.-H. Shin и соавт. [20] J.-H. Shin et al. [20]	3,0	0	22,0
И.М. Гельфанд [21]	4,0	0	31,3
Дно полости рта Oral floor			
M.A. Mohit- Tabatabai [22] M.A. Mohit-Tabatabai [22]	1,5	12,0	33,0
R.H. Spiro [23] R.H. Spiro [23]	2,0	2,0	45,0
A. Amar и соавт. [24] A. Amar et al. [24]	3,0	7,0	50,0

В приведенных исследованиях биопсия СЛУ выполнялась как одновременно с лимфодиссекцией, так и без нее. Отрицательная прогностическая ценность данного метода при рутинном гистологическом исследовании составила 94 % (95 % доверительный интервал 0,88–0,98). С применением ИГХ-исследования этот показатель возрастает до 96 %. При стадии T1

отрицательная прогностическая ценность биопсии СЛУ составила 100 %, при стадии Т2 – 94 % [6, 41, 42]. По данным метаанализа, проведенного S.F. Thompson [36], чувствительность биопсии СЛУ варьировала от 95 до 96 %, отрицательная прогностическая ценность – от 96 до 100 %. Метаанализы Т.М. Govers и соавт. [37] и F.J. Civantos и соавт. [6] показали, что чувствительность этого метода составила 90–100 %, отрицательная прогностическая ценность – 96–100 %. Высокая эффективность биопсии СЛУ описана и российскими учеными. Так, по данным И.С. Романова (2013), чувствительность и отрицательная прогностическая ценность этого метода составили 87 и 94 % соответственно [38].

Таблица 6. Эффективность биопсии сторожевого лимфатического узла, по данным литературы

Table 6. Effectiveness of sentinel lymph node biopsy (literature)

Автор Author	Год Year	Чувствительность биопсии, % Sensitivity of biopsy, %	Индекс отрицательных прогностических значений, % Negative predictive value, %
F.J. Civantos [31]	2010	90–100	94–100
S.F. Thompson [36]	2013	95–96	96–100
Т.М. Govers и соавт. [37] T.M. Govers et al. [37]	2013	90–100	96–100
И.С. Романов [38]	2013	87	94
K. Boeve [39]	2018	85	94
I.J. den Toom [40]	2020	81	93

Стоит отметить, что при локализации первичного очага в области слизистой оболочки дна полости рта многие авторы отмечают снижение чувствительности биопсии СЛУ. При таком расположении опухоли после введения РФП наблюдается феномен «засвечивания», когда СЛУ скрываются за фоновым излучением от места инъекции. Это подтверждается результатами исследования I.J. Den Toom и соавт., в котором у 64 % пациентов с отрицательным СЛУ в период наблюдения реализовались метастазы на I уровне [43].

Несмотря на то что практически в 100 % случаев удается обнаружить СЛУ, существует сложность выявления «скрытых» метастазов в них. В исследовании G.B. Flacha и соавт. [44] сравниваются 2 группы пациентов. В 1-ю группу вошли больные с положительным СЛУ. Им проведены лимфодиссекция, лучевая терапия

или комбинация этих методов. Во 2-ю группу были включены пациенты с отрицательным СЛУ. Они оставались под наблюдением. У 12 % пациентов с отрицательными СЛУ за время наблюдения (15 мес) реализовались метастазы на шее. Это говорит о том, что рутинное патологоанатомическое исследование неспособно обнаружить все микрометастазы.

С целью выявления «скрытых» метастазов M.W. Van den Brekel и соавт. провели повторное тщательное исследование удаленной клетчатки после 96 профилактических шейных лимфодиссекций (сN0). Дополнительно были проанализированы 3092 ЛУ. Из 96 макропрепаратов после профилактических лимфодиссекций в 37 % обнаружены макроскопические и микроскопические метастазы. Более тщательная секция и ИГХ-исследование значительно улучшают возможности поиска микрометастазов, но, несмотря на это, риск того, что некоторые из них будут пропущены, остается высоким [45]. Если их не лечить, то они развиваются за время наблюдения, что ухудшает прогноз заболевания. Даже при клинически непораженных ЛУ и отрицательном рутинном патогистологическом исследовании почти в 40 % случаев при более тщательном изучении регионарного лимфооттока выявляются метастазы [46–48]. Таким образом, в настоящее время чрезвычайно актуален вопрос поиска более точной методики определения скрытых метастазов в шейных ЛУ при раке слизистой оболочки полости рта. Решением данной проблемы может стать добавление к рутинному патологоанатомическому исследованию проточной цитометрии. Впервые ее применение для поиска метастазов в СЛУ при этой патологии применили в Клинике Каролинского университета (Стокгольм, Швеция) [49]. Данная работа продолжается по настоящее время. На основе полученных результатов можно сделать вывод, что проточная цитометрия позволяет с высокой точностью отличить метастатические ЛУ от непораженных.

Было установлено, что во всех пораженных ЛУ содержится более 1 % клеток с положительными опухолевыми маркерами (ErCAM/CK5/8/MUC1). Исходя из этого, среднее количество таких клеток в первичном очаге составило 8,10 % (2,46–33,0 %), в гистологически подтвержденных метастатических ЛУ – 3,9 % (1,95–7,02 %). Для сравнения при pN0 данные клетки встречались в среднем в 0,09 (0,02–1,04 %) и 0,17 % (0,038–1,26 %) случаев соответственно [49].

Для подтверждения истинно отрицательного статуса ЛУ, диагностированных как N0 методом проточной цитометрии, было проведено дополнительное морфологическое исследование на оставшихся образцах ткани, которое не выявило ложноотрицательных результатов. В 3 (15 %) случаях в морфологически не пораженных ЛУ по данным проточной цитометрии количество клеток с положительными онкомаркерами превышало норму. Это свидетельствует о том, что с помощью

названного метода можно обнаружить изолированные опухолевые клетки и опухолевые депозиты менее 0,2 мм [3]. Поскольку в ходе морфологического исследования данных ЛУ опухолевые клетки выявлены не были, можно сделать вывод, что морфологическое исследование в 15 % случаев дает ложноотрицательные результаты [49]. Для сравнения: объем ЛУ составляет 250 мм³, метастаз занимает более 1 % объема, микрометастаз — 0,03–1,6 %. Таким образом, проанализировав более 50 % ЛУ с помощью проточной цитометрии, удалось определить N-стадию и наличие микрометастазов. Доказано, что в 99,76 % случаев в непораженных ЛУ не наблюдается положительного ответа на онкомаркеры [13, 50].

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в 2019 г. начато исследование, посвященное применению проточной цитометрии в диагностике «скрытого» метастатического поражения СЛУ, по совместному с Каролинским университетом (Стокгольм, Швеция) научному протоколу. Первые результаты показали, что при толщине опухоли менее 4 мм в 20 % случаев есть «скрытые» метастазы. Однако у 38 % пациентов с заболелением стадии T1–2 они обнаружены не были.

Таким образом, знания толщины опухоли недостаточно для решения вопроса о проведении лимфодиссекции. Необходимы разработка и внедрение более

чувствительного метода оценки путей регионарного метастазирования. Чувствительность только патолого-анатомического метода составляет 20 %, при добавлении метода проточной цитометрии она возрастает до 94,6 % (см. табл. 5). Обращает на себя внимание случай реализации метастаза на ипсилатеральной стороне после удаления первичной опухоли слизистой оболочки дна полости рта и проведения биопсии СЛУ. Несмотря на отрицательный СЛУ, это можно связать с пропуском 2-го СЛУ из-за феномена «засвечивания».

Заключение

Концепция СЛУ не вызывает сомнений. Однако в зависимости от локализации опухолевого процесса методика определения СЛУ может различаться. Особенностью области головы и шеи является близость регионарных ЛУ и первичного очага. При использовании радиоизотопа ^{99m}Tc может возникать феномен «засвечивания», что увеличивает вероятность пропуска СЛУ. При использовании только флюоресцентной спектроскопии с ICG существует вероятность того, что контралатеральный СЛУ останется незамеченным. Таким образом, предложенная методика позволяет с высокой точностью обнаружить все СЛУ. Исследование продолжается.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Cruz A.K., Vaish R., Kapre N. et al. Head and neck disease management group. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007.
2. De Bree R., van der Waal J., Doornaert P. et al. Indications and extent of elective neck dissection in patients with early stage oral and oropharyngeal carcinoma: nationwide survey in The Netherlands. *J Laryngol Otol* 2009;123(8):889–98. DOI: 10.1017/S0022215109004800.
3. TNM classification of malignant tumours. Ed. by J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. 7th ed. Wiley-Blackwell: NJ, 2009. Available at: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/educacion/13072015_TNM%20Classification.pdf.
4. Ferlito A., Rinaldo A., Devaney K.O. et al. Detection of lymph node micrometastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(10):1147–53. DOI: 10.1007/s00405-008-0715-8.
5. Paleri V., Rees G., Arullendran P. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck* 2005;27(9):739–47. DOI: 10.1002/hed.20228.
6. Civantos F.J., Zitsch R.P., Schuller D.E. et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1–T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1395–400. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8777.
7. Vermeeren L., Valdes Olmos R.A., Klop W.M. et al. A portable gamma-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region. *J Nucl Med* 2010;51(5):700–3. DOI: 10.2967/jnumed.109.071407.
8. Yamauchi K., Fujioka Y., Kogashiwa Y., Kohno N. Quantitative expression study of four cytokeratins and p63 in squamous cell carcinoma of the tongue: suitability for sentinel node navigation surgery using onestep nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2011;64:875–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200085.
9. Leroy X., Buisine M.P., Leteurtre E. et al. MUC1 (EMA): a key molecule of carcinogenesis? *Ann Pathol* 2007;26(4):257–66. DOI: 10.1016/S0242-6498(06)70718-0.
10. Munz M., Kieu C., Mack B. et al. The carcinoma-associated antigen EpCAM upregulates c-myc and induces cell proliferation. *Oncogene* 2004;23(34):5748–58. DOI: 10.1038/sj.onc.1207610.
11. Zhang L., Hu J., Zirakzadeh A.A. et al. Detection of micro-metastases by flow cytometry in lymph nodes from patients with penile cancer. *BMC Urology* 2018;18(1):86. DOI: 10.1186/s12894-018-0399-3.
12. Tao L., Lefeuvre M., Ricci S. et al. Detection of occult carcinomatous diffusion in lymph nodes from head and neck squamous cell carcinoma using real-time RT-PCR detection of cytokeratin 19 mRNA. *Br J Cancer* 2006;94(8):1164–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603073.
13. Hartana C.A., Kinn J., Rosenblatt R. et al. Detection of micrometastases by flow cytometry in sentinel lymph nodes from patients with renal tumours. *Br J Cancer* 2016;115(8):957–66. DOI: 10.1038/bjc.2016.279.
14. Hornstra M.T., Alkureishi L.W., Ross G.L. et al. Predictive factors for failure to identify sentinel nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2008;30(7):858–62. DOI: 10.1002/hed.20787.
15. Huang S.H., Hwang D., Lockwood G., et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement

- in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 2009;115(7):1489–97. DOI: 10.1002/cncr.24161.
16. Yuen A.P., Ho C.M., Chow T.L. et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck* 2009;31(6):765–72. DOI: 10.1002/hed.21033.
 17. Fukano H., Matsuura H., Hasegawa Y., Nakamura S. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 1997;19(3):205–10. DOI: 10.1002/(sici)1097-0347(199705)19:3<205::aid-hed7>3.0.co;2-6.
 18. Романов И.С., Оджарова А.А., Удинцов Д.Б. и др. Выявление «сторожевых» лимфатических узлов при плоскоклеточном раке полости рта с применением лимфосцинтиграфии. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2012;57(6):58–67. [Romanov I.S., Odjarova A.A., Udintsov D.B. et al. Identification of sentinel lymph nodes in squamous cell carcinoma of the oral cavity by lymphoscintigraphy. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'* = Medical radiology and radiation safety. 2012;57(6):58–67. (In Russ.)].
 19. Cariat P., Pampin Ozan D., Gonzalez Corcoles C. et al. Clinical behavior of T1cT2 squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48(12):1152–7. DOI: 10.1016/j.jcms.2020.09.011.
 20. Shin J.-H., Yoon H.-J., Kim S.-M. et al. Analyzing the factors that influence occult metastasis in oral tongue cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2020;46(2):99–107. DOI: 10.5125/jkaoms.2020.46.2.99.
 21. Гельфанд И.М. Тактика лечения больных раком слизистой оболочки полости рта стадии cT1–2N0M0: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 187 с. [Gelfand I.M. Tactics of treatment of patients with cancer of the oral mucosa stage cT1–2N0M0: Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2016. 187 p. (In Russ.)].
 22. Mohit-Tabatabai M.A. Relation of thickness of floor of the mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986;152(4):351–3. DOI: 10.1016/0002-9610(86)90303-x.
 23. Spiro R.H., Huvois A.G., Wong G.Y. et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152(4):345–50. DOI: 10.1016/0002-9610(86)90302-8.
 24. Amar A., Rapoport A., Curioni O.A. et al. The density of metastatic lymph node as prognostic factor in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78(3):86–90.
 25. Taylor R.J., Wahl R.L., Sharma P.K. et al. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(8):970–4. DOI: 10.1001/archotol.127.8.970.
 26. Alvarez J., Bidaguren A., McGurk M. et al. Sentinel node biopsy in relation to survival in floor of the mouth carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(3):269–73. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.10.022.
 27. Barzan L., Sulfaro S., Alberti F. et al. Gamma probe accuracy in detecting the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111(9):794–8. DOI: 10.1177/000348940211100906.
 28. Bilde A., von Buchwald C., Therkildsen M.H. et al. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope* 2008;118(3):408–14. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31815d8e15.
 29. Burcia V., Costes V., Faillie J.L. et al. Neck restaging with sentinel node biopsy in T1–T2N0 oral and oropharyngeal cancer: why and how? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(4):592–7. DOI: 10.1016/j.otohns.2009.12.016.
 30. Chikamatsu K., Kamada H., Ninomiya H. et al. A preliminary study on sentinel lymph node biopsy: feasibility and predictive ability in oral cavity cancer. *Ann Nucl Med* 2004;18(3):257–62. DOI: 10.1007/BF02985008.
 31. Civantos F.J., Gomez C., Duque C. et al. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck* 2003;25(1):1–9. DOI: 10.1002/hed.10213.
 32. Dequanter D., Shahla M., Paulus P., Lothaire P. Long term results of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma. *Oncotargets Ther* 2013;6:799–802. DOI: 10.2147/OTT.S43446.
 33. Fan S.F., Zeng Z.Y., Peng H.W. et al. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in patients with cT1–2N0 oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117(2):186–90. DOI: 10.1016/j.oooo.2013.09.012.
 34. Kontio R., Leivo I., Leppanen E., Atula T. Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis. *Head Neck* 2004;26(1):16–21. DOI: 10.1002/hed.10355.
 35. Pezier T., Nixon I.J., Gurney B. et al. Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma – a prospective case series. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3528–33. DOI: 10.1245/s10434-011-2207-0.
 36. Thompson C.F., John M.A., Lawson G. et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(7):2115–22. DOI: 10.1007/s00405-012-2320-0.
 37. Govers T.M., Hannink G., Merks M.A. et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49(8):726–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.006.
 38. Романов И.С. Стратегия диагностики и лечения регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта: Дис. ... док. мед. наук. М., 2013. 259 с. [Romanov I.S. Strategy of diagnosis and treatment of regional metastases of cancer of the oral mucosa: Dis. ... doctor of medical sciences. M., 2013. 259 p. (In Russ.)].
 39. Boeve K., Schepman K.P., Schuurin E. et al. High sensitivity and negative predictive value of sentinel lymph node biopsy in a retrospective early stage oral cavity cancer cohort in the Northern Netherlands. *Clin Otolaryngol* 2018;43(4):1080–7. DOI: 10.1111/coa.13107.
 40. Den Toom I.J., Boeve K., Lobeek D. et al. Neck dissection or sentinel lymph node biopsy in early stage oral cavity cancer patients the dutch experience. *Cancers* 2020;12(7):1783. DOI: 10.3390/cancers12071783.
 41. Zitsch R.P., Todd D.W., Renner G.J., Singh A. Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(5):662–6. DOI: 10.1016/S0194-5998(00)70192-6.
 42. Moreau P., Goffart Y., Collignon J. Computed tomography of metastatic cervical lymph nodes. A clinical, computed tomographic, pathologic correlative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:1190–3. DOI: 10.1001/archotol.1990.01870100084018.
 43. Den Toom I.J., Heuveling D.A., Flach G.B. et al. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience. *Head Neck* 2015;37(4):573–8. DOI: 10.1002/hed.23632.
 44. Flacha G.B., Bloemenab E., Klop M.W. et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1–T2 staged oral cancer: The Dutch multicenter trial. *Oral Oncol* 2014;50(10):1020–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.
 45. Van den Brekel M.W., Stel H.V., van der Valk P. et al. Micrometastases

- from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249(6):349–53. DOI: 10.1007/BF00179388.
46. Rigual N., Loree T., Frustino J. et al. Sentinel node biopsy in lieu of neck dissection for staging oral cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(8):779–82. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.3863.
47. Sebbesen L., Bilde A., Therkildsen M. et al. Three-year follow-up of sentinel node-negative patients with early oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2014;36(8):1109–12. DOI: 10.1002/hed.23414.
48. Van den Brekel M.W., van der Waal I., Meijer C.J. et al. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996;106(8):987–91. DOI: 10.1097/00005537-199608000-00014.
49. Häyry V., Kågedal Å., Hjalmarsson E. et al. Rapid nodal staging of head and neck cancer surgical specimens with flow cytometric analysis. *Br J Cancer* 2018;118(3):421–27. DOI: 10.1038/bjc.2017.408.
50. Matsuzuka T., Uemura H., Yoshimoto S. Attempting to define sentinel node micrometastasis in oral squamous cell carcinoma. *Fukushima J Med Sci* 2020;66(3):143–7. DOI: 10.5387/fms.2020-17.

Вклад авторов

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

И.М. Гельфанд: проведение операций, написание текста статьи;

М.А. Кропотов: научное редактирование статьи;

А.А. Ахундов, С.О. Подвязников: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;

А.С. Вилкова, А.В. Дубинина: проведение морфологического исследования;

М.Е. Билик, С.М. Каспшик: проведение лимфосцинтиграфии;

А.С. Крылов: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: article writing, performing surgery, scientific editing of article;

I.M. Gelfand: article writing;

M.A. Kropotov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of article;

A.A. Akhundov, S.O. Podvyaznikov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of article;

A.S. Vilкова, A.M. Dubinina: morphological examination;

M.E. Bilik, S.M. Kaspshik: liposcintigraphy;

A.S. Krylov: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>

И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>

М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>

А.А. Ахундов / A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>

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

А.С. Вилкова / A.S. Vilкова: <https://orcid.org/0000-0003-2724-4075>

А.М. Дубинина / A.M. Dubinina: <https://orcid.org/0000-0002-8129-0593>

М.Е. Билик / M.E. Bilik: <https://orcid.org/0000-0002-2592-685X>

С.М. Каспшик / S.M. Kaspshik: <https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

А.С. Крылов / A.S. Krylov: <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

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 правил биоэтики и прав пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 24.12.2021. Принята к публикации: 06.02.2022.

Article submitted: 24.12.2021. Accepted for publication: 06.02.2022.

Хирургическое лечение пациентов с церебральными метастазами в моторной области

Д.М. Белов¹, В.Б. Карахан¹, А.Х. Бекашев¹, Н.В. Севян^{1,2}, В.А. Алешин¹, А.А. Митрофанов¹,
Е.В. Прозоренко², Д.В. Сашин¹, Н.В. Гаранина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 15478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Дмитрий Михайлович Белов dmbelov@mail.ru

Введение. Хирургический этап играет большую роль в комплексном лечении пациентов с церебральными метастазами злокачественных опухолей. В целом все усилия при хирургическом вмешательстве должны быть направлены на восстановление функционального статуса, поскольку выраженная неврологическая симптоматика может лишить больных возможности продолжить комплексное лечение, что негативно повлияет на общую выживаемость. Наиболее тяжелая группа пациентов – это больные с двигательным дефицитом, что, как правило, отмечается при метастазах в моторную область головного мозга. Такие пациенты в плане комплексного лечения получают различные методы лечения – лекарственные, лучевые, хирургические. Однако в плане восстановления двигательной функции, на наш взгляд, наиболее эффективным является хирургический метод.

Цель исследования – оценить эффективность хирургического удаления метастазов из моторной области головного мозга по динамике восстановления двигательной функции и регресса пароксизмальной симптоматики.

Материалы и методы. Было проанализировано хирургическое лечение 18 пациентов с метастазами в моторной области. Локализацию опухоли верифицировали с помощью магнитно-резонансной томографии до операции и нейронавигационной системы Brainlab во время операции. Магнитно-резонансная трактография позволяла оценить расположение и степень компрессии волокон кортико-спинального тракта. Функциональное мониторирование в ходе хирургического вмешательства не проводилось. Операции выполнялись с использованием микроскопа ZEISS OPMI PENTERO 800.

Результаты. Восстановление двигательной функции после операции отмечено в 17 (94,5 %) случаях. Оно было полным или частичным. При метастазах солидной, солидно-некротической и солидно-кистозной структуры регресс пирамидной симптоматики развивался постепенно, начиная с 4-х суток после операции. Как правило, с 3-х суток после хирургического вмешательства пациентам начинали проводить реабилитационную терапию (лечебную физкультуру, массаж, электромиостимуляцию), что ускоряло процесс восстановления. Максимальный эффект возникал на 15-е сутки после операции. Более быстрое восстановление двигательной функции отмечалось у пациентов с большими кистозными метастазами, которым проводилась операция в объеме имплантации резервуара Оммайа. Восстановление начиналось уже через несколько часов после выхода из наркоза. Регресс пароксизмальной симптоматики отмечен во всех случаях, хотя больные продолжали принимать антиконвульсанты. Период наблюдения составил 12 мес.

Заключение. Хирургическое удаление церебральных метастазов в моторной области позволяет добиться полного или частичного регресса неврологической симптоматики. При этом наблюдается короткий восстановительный период: от нескольких часов до 14 сут. Появляется возможность отменить глюкокортикоиды на 7–10-е сутки после операции. Создаются условия для продолжения комплексного лечения пациентов, ранее считавшихся инкурабельными.

Ключевые слова: церебральные метастазы, структурная организация метастазов, моторная область коры, пирамидная симптоматика

Для цитирования: Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев А.Х. и др. Хирургическое лечение пациентов с церебральными метастазами в моторной области. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):26–34. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-26-34.

Surgical treatment of patients with cerebral metastases in the motor area

D.M. Belov¹, V.B. Karakhan¹, A.Kh. Bekyashev¹, N.V. Sevyan^{1,2}, V.A. Aleshin¹, A.A. Mitrofanov¹, E.V. Prozorenko², D.V. Sashin¹, N.V. Garanina¹

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

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

Contacts: Dmitry Mikhailovich Belov dmbelov@mail.ru

Introduction. The surgical stage takes an important place in the complex treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors. In general, all efforts during surgical intervention should be aimed at restoring a good functional status, since severe neurological symptoms can deprive patients of the opportunity to continue complex treatment, which will negatively affect overall survival. The most pronounced neurological symptoms are observed in patients with metastases in the motor area. In this article, we tried to substantiate the need for surgery of cerebral metastases in patients with severe motor deficits, evaluate the results of surgical treatment and also to develop optimal surgical removal techniques.

The study object – to assess the effectiveness of surgical removal of metastases in the motor cortex by evaluating the dynamics of motor function recovery and regression of paroxysmal symptoms.

Materials and methods. An analysis of the surgical treatment of 18 patients with metastases in the motor area was carried out. Tumor localization was verified using magnetic resonance imaging, before surgery, neuronavigation system Brainlab during surgery. Magnetic resonance tractography made it possible to assess the localization and degree of compression of the fibers of the cortico-spinal tract. Functional monitoring was not performed during the operation. The operations were performed using a ZEISS OPMI PENTERO 800 microscope.

Results. Recovery of motor function after surgery was noted in 17 (94.5 %) cases. It was complete or partial. With metastases of a solid, solid-necrotic, solid-cystic structure, regression of pyramidal symptoms developed gradually, starting from 4 days after surgery. As a rule, rehabilitation therapy (therapeutic exercise, massage, electromyostimulation) is carried out on patients from 3 days after surgery, which accelerated the recovery process. The maximum effect developed on the 15th day after the operation. Faster recovery of motor function was observed in patients with large cystic metastases who underwent surgery in the volume of Ommaya reservoir implantation. They began to recover motor function a few hours after awakening. Regression of paroxysmal symptoms was noted in all cases. Although the patients continued to take anticonvulsants. The observation period was 6 months.

Conclusion. Surgical removal of cerebral metastases in the motor area allows achieving complete or partial regression of neurological symptoms. At the same time, the recovery period is short – from several hours to 14 days. It becomes possible to cancel glucocorticoids 7–10 days after the operation. Conditions are being created for the continuation of complex treatment of patients previously considered incurable.

Key words: cerebral metastases, structural organization of metastases, motor cortex, pyramidal symptoms

For citation: Belov D.M., Karakhan V.B., Bekyashev A.Kh. et al. Surgical treatment of patients with cerebral metastases in the motor area. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(1):26–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-26-34.

Введение

Хирургический этап играет большую роль в комплексном лечении пациентов с церебральными метастазами злокачественных опухолей. Операция позволяет быстро устранить масс-эффект и, как следствие, в короткие сроки достичь регресса неврологической симптоматики [1–5]. В целом при хирургическом вмешательстве все усилия должны быть направлены на восстановление функционального статуса пациентов, поскольку выраженная неврологическая симптоматика может лишить их возможности продолжения комплексного лечения, что негативно повлияет на общую выживаемость [6–8]. Наиболее выраженные неврологические симптомы обусловлены двигательными нарушениями, что является следствием масс-эф-

фекта в результате прямого воздействия на кортико-спинальный тракт метастаза или перифокального отека.

Традиционно моторной корой считается область в лобной доле, расположенная в задней части прецентральной извилины, непосредственно перед центральной бороздой. Примечательно, что даже небольшие метастатические поражения в моторной области (диаметром <1,5 см) могут приводить к значительному двигательному дефициту [1, 4] (рис. 1). Однако метастазы, в отличие от глиом, в большинстве случаев растут экспансивно, отодвигая, а не разрушая двигательные волокна [9–11]. При устранении механического воздействия на эти волокна восстановление функционального статуса пациентов возможно в полном объеме.

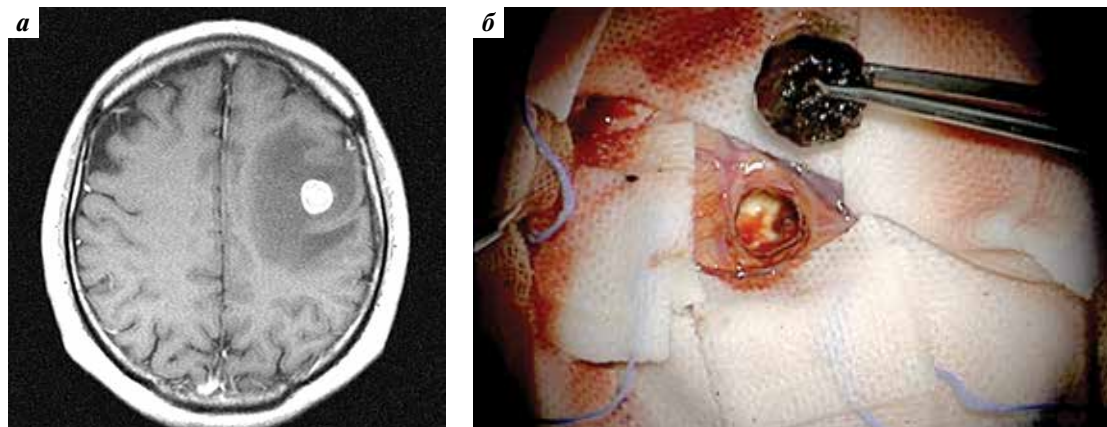


Рис. 1. Метастаз меланомы в области прецентральной извилины слева: а — магнитно-резонансная томография головного мозга (аксиальная проекция, режим T1 с контрастным усилением); б — удаленный метастаз (макропрепарат). Материал нейрохирургического отделения Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Fig. 1. Metastasis from melanoma in the precentral gyrus on the left: а — contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance image of the brain (sagittal view); б — removed metastasis (gross specimen). Material of the Department of Neurosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia

М. Rossetto и соавт. проанализировали результаты хирургического лечения пациентов с метастазами в моторной области и показали, что состояние 90 % больных улучшилось или оставалось стабильным после операции [12]. Однако клиническое наблюдение было коротким (в течение 1 мес), что не позволяет точно оценить послеоперационные результаты.

В своем исследовании мы проанализировали результаты хирургического лечения 18 пациентов с церебральными метастазами в моторной области. Период наблюдения составил 12 мес.

Цель исследования — оценить эффективность хирургического удаления метастазов из моторной области головного мозга по динамике восстановления двигательной функции и регресса пароксизмальной симптоматики.

Материалы и методы

В нейрохирургическом отделении Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2006 по 2020 г. были прооперированы 879 пациентов с церебральными метастазами рака легкого, молочной железы, почки, женской репродуктивной системы, колоректального рака, меланомы и сарком. Метастатическое поражение моторной области наблюдалось в 18 случаях. В общей популяции больных этот показатель намного выше, поскольку далеко не все пациенты могут обратиться за специализированной помощью. К тому же в связи с выраженным двигательным дефицитом большинство больных признаются инкурабельными.

Наиболее распространенными неврологическими симптомами у пациентов были двигательная слабость и судороги. Распределение пациентов с церебральными метастазами в моторной области в зависимости

от данной симптоматики до операции представлена в табл. 1.

Локализация опухоли была верифицирована с помощью анатомических ориентиров в ходе предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Во время операции использовалась нейронавигационная система Brainlab. Магнитно-резонансная трактография позволила оценить расположение и степень компрессии волокон кортико-спинального тракта. Функциональное мониторирование в ходе операции не проводилось. Операции выполнялись с использованием микроскопа ZEISS OPMI PENTERO 800.

Результаты

Во всех случаях магнитно-резонансная трактография, выполненная в предоперационном периоде, подтверждала данные экспансивного роста метастазов, при котором метастаз или окружающий его перифокальный отек сдавливает волокна кортико-спинального тракта (рис. 2).

Кортико-спинальный тракт не проходил через метастаз ни в одном случае. Это подтверждают данные морфологического исследования, согласно которым граница метастаза и глиальной ткани четко прослеживается (рис. 3). Иногда наблюдается инвазия опухолевых клеток в перифокальную глиальную ткань, но она не приводит к деструкции двигательных волокон, как в случае глиальных опухолей (рис. 4).

Метастазы имели разную структуру: солидную, солидно-некротическую, солидную с кровоизлиянием, солидно-кистозную, кистозную (рис. 5).

Наиболее технически простым является удаление метастазов солидной структуры, поскольку они оформлены, отличаются по консистенции и цвету от перифокальной мозговой ткани и имеют с ней четкую

Таблица 1. Распределение пациентов с церебральными метастазами в моторной области в зависимости от неврологической симптоматики до операции

Table 1. Distribution of patients with cerebral metastases in the motor cortex depending on their preoperative neurological symptoms

Гистологическая форма первичной опухоли Histological type of the primary tumor	Пирамидная симптоматика, n Pyramidal symptoms, n		Пароксизмальная симптоматика, n Paroxysmal symptoms, n	
	Гемипарез Hemiparesis	Гемиплегия Hemiplegia	Генерализованные приступы Generalized seizures	Фокальные приступы Focal seizures
Рак молочной железы (n = 6) Breast cancer (n = 6)	4	2	1	3
Рак легкого (n = 5) Lung cancer (n = 5)	3	2	1	2
Колоректальный рак (n = 2) Colorectal cancer (n = 2)	2	—	—	1
Почечноклеточный рак (n = 1) Renal cell carcinoma (n = 1)	1	—	—	1
Меланома (n = 4) Melanoma (n = 4)	2	2	—	2

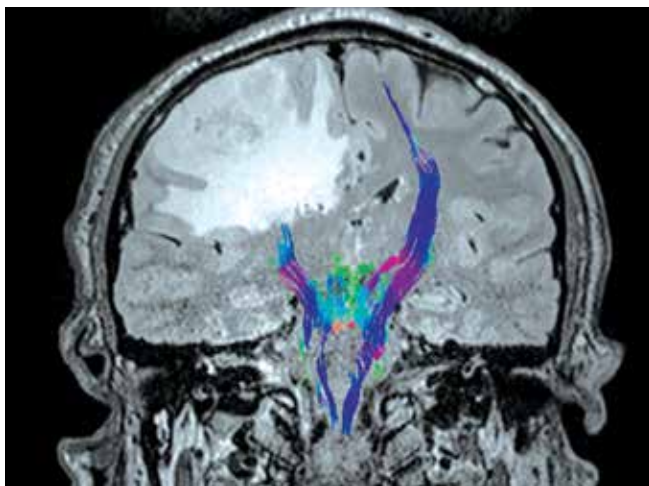


Рис. 2. Магнитно-резонансная трактография головного мозга

Fig. 2. Magnetic resonance tractography image of the brain

границу. Перифокальная мозговая ткань представлена бесструктурной зоной размягченного мозгового вещества с различной степенью васкуляризации. Ангиоматоз наиболее выражен на границе этой ткани (толщиной 1–2 мм) и опухолевого узла. Кортикотомия осуществлялась в глубине прецентральной борозды с учетом кратчайшего расстояния до границы опухоли. Поскольку волокна кортико-спинального тракта плотно окружают метастазы, удаление проводилось по их краю, без захвата перифокальной мозговой ткани. Они выделялись блоком при помощи биполярной коагуляции и вакуумного аспиратора. Метастазы солидной формы наблюдались у 5 пациентов. Во всех случаях они были удалены единым блоком.

При метастазах солидно-кистозной структуры с помощью нейронавигационной системы Brainlab или

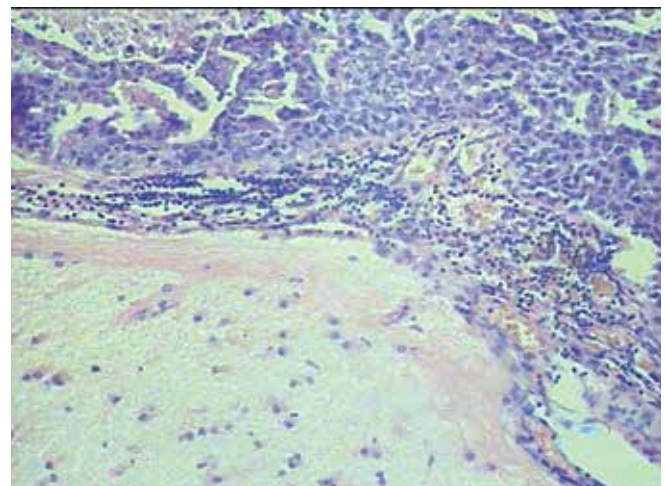


Рис. 3. Морфологическое исследование операционного материала (метастаз рака молочной железы с перифокальной тканью). Граница метастаза и глиальной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. ×20

Fig. 3. Morphological examination of a surgical sample (metastasis from breast cancer with perifocal tissue). Border of metastasis and glial tissue. Hematoxylin and eosin staining. ×20

ультразвукового датчика определялась проекция кистозной части метастаза на кору, выполнялась пункционная аспирация кистозного содержимого, а затем блоковое удаление солидной части метастаза и стенки кисты. Метастазы солидно-кистозной структуры отмечались в 3 случаях.

Наиболее технически сложным является удаление крупных метастазов кистозной и солидно-кистозной структуры. В отличие от гладкостенных кист, образуемых астроцитомами или ангиоретикулемами, стенки которых в большинстве случаев лишены опухолевых элементов и могут оставаться на месте при условии опорожнения кистозной полости и резекции опухолевого узла,

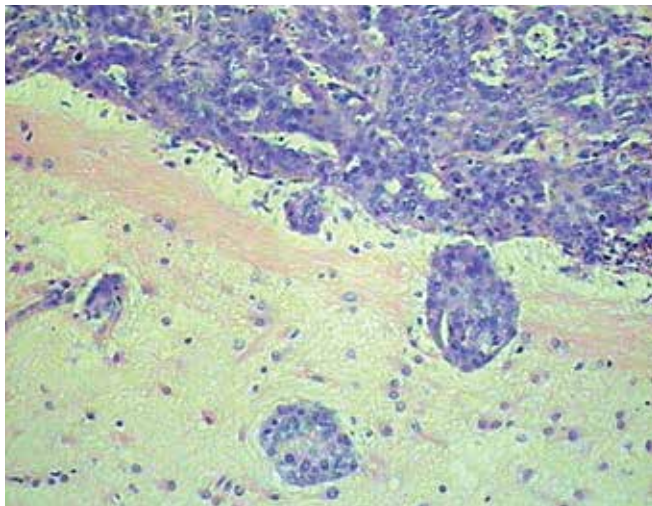


Рис. 4. Морфологическое исследование операционного материала (метастаз рака молочной железы с перифокальной тканью). Инвазия опухолевых клеток в перифокальную глиальную ткань. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

Fig. 4. Morphological examination of a surgical sample (metastasis from breast cancer with peritumoral tissue). Tumor invasion to peritumoral glial tissue. Hematoxylin and eosin staining. $\times 40$

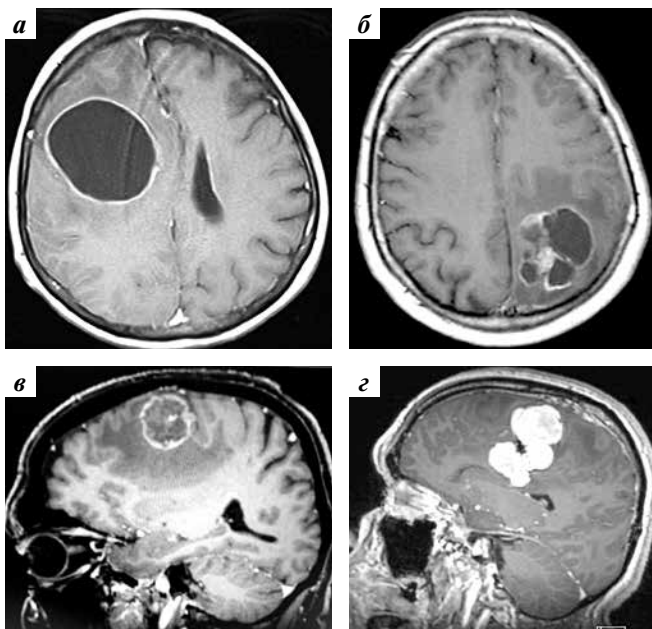


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография головного мозга (режим T1 с контрастным усилением). Церебральные метастазы: а — кистозные (аксиальная проекция); б — солидно-кистозные (аксиальная проекция); в — солидно-некротические (сагиттальная проекция); г — солидные с кровоизлиянием (сагиттальная проекция)

Fig. 5. Contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance images of the brain. Cerebral metastases: a — cystic (axial view); б — solid-cystic (axial view); в — solid-necrotic (sagittal view); г — solid with hemorrhage (sagittal view)

при кистозных церебральных метастазах необходимо постараться удалить все стенки кисты. Поскольку они рыхлые, плохо отделяются от прилежащего мозгового вещества и в ходе операции часто разрываются, воз-

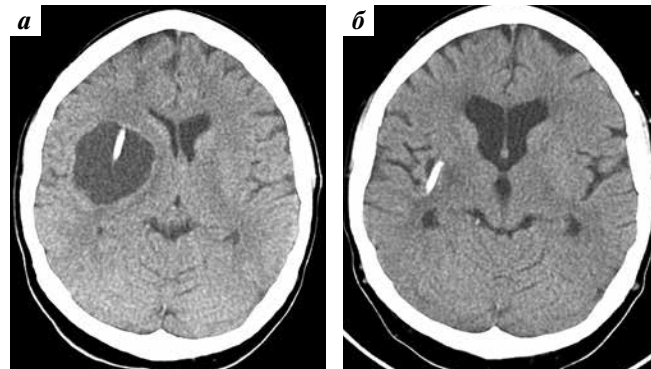


Рис. 6. Компьютерная томография после имплантации резервуара Оммаи в кистозный компонент метастаза: а — в 1-е сутки; б — через 2 нед

Fig. 6. Computed tomography after placement of the Ommaya reservoir into the cystic component of metastasis: а — on day 1; б — after 2 weeks

никает риск того, что участок стенки кисты может привести к быстрому рецидиву метастаза.

Пациенты с крупными церебральными метастазами кистозной и солидно-кистозной структуры представляют довольно сложную группу. Практически у всех больных выражена неврологическая симптоматика, а наличие больших кистозных компонентов служит поводом для отказа от проведения химиолучевой терапии. При метастазах такой структуры применялась методика имплантации в кистозный компонент опухоли резервуара Оммаи (рис. 6). Данная процедура выполнена 4 пациентам.

Наиболее васкуляризированными являются метастазы меланомы и почечноклеточного рака, поэтому для них характерны очаги кровоизлияния. Так, если при метастазах рака молочной железы и акденокарциномы легкого кровоизлияния встречаются не более чем в 1 % случаев, то при церебральных метастазах меланомы и почечноклеточного рака — в 60–80 % случаев. Очаги гематомы могут располагаться как в структуре метастаза, так и перитуморально. По срокам образования они делятся на подострые и хронические. Поскольку, по данным нейрохирургического отделения Национального медицинского исследовательского центра онкологии им Н.Н. Блохина, опухолевые клетки в гематоме обнаруживаются у 30 % пациентов, во всех случаях при хирургии церебральных метастазов соблюдался принцип удаления единым блоком. Метастазы солидной структуры с кровоизлиянием наблюдались в 4 случаях (рис. 7).

Главным условием хирургического вмешательства в моторной области является сохранение поверхностных мозговых вен данной области, а именно верхней латеральной и медиальной центральной мозговой вены. Топография латеральной центральной мозговой вены вариабельна: она может быть представлена как одним стволом, так и несколькими венозными ветвями. Повреждение данной вены ведет к гемиплегии

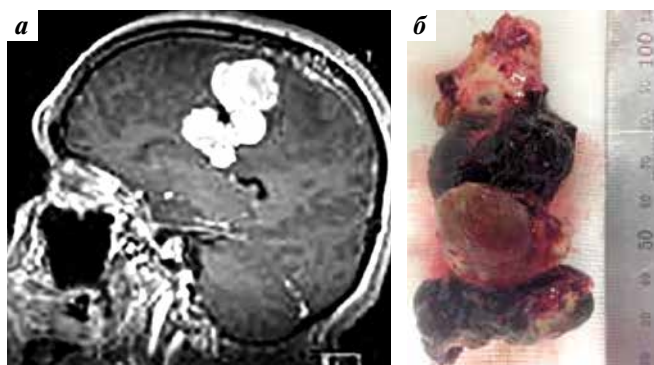


Рис. 7. Метастаз с очагом хронической гематомы в структуре опухоли: а — магнитно-резонансная томография головного мозга (сагиттальная проекция, режим T1 с контрастным усилением); б — макропрепарат (удаленный метастаз меланомы) (сверху вниз: кора с опухолевой инфильтрацией, метастаз, очаг хронической гематомы, метастаз)

Fig. 7. Metastasis with a focus of chronic hematoma in the tumor: а — contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance image of the brain (sagittal view); б — gross specimen (removed melanoma metastasis) (from top to bottom: cortex with tumor infiltration, metastasis, focus of chronic hematoma, metastasis)

с отсутствием мышечного тонуса и, как правило, шансов на восстановление практически нет.

Восстановление двигательной функции после операции отмечено в 17 (94,5 %) случаях. Оно было полным или частичным. При метастазах солидной, солидно-некротической, солидно-кистозной и солидной структуры с кровоизлиянием регресс пирамидной симптоматики развивался постепенно, начиная с 4-х суток после хирургического вмешательства. С этого же времени больным начинали проводить реабилитационную терапию: лечебную физкультуру, массаж, электромио-

стимуляцию. Максимальный эффект развивался после 10 сеансов (примерно на 15-е сутки после операции).

Более быстрое восстановление двигательной функции отмечалось у пациентов с большими кистозными метастазами, которым проводилась операция в объеме имплантации резервуара Омма: через несколько часов после выхода из наркоза. Оно достигало максимума после полного опорожнения кистозной части метастаза при помощи пункции резервуара в послеоперационном периоде — обычно на 5–7-е сутки после операции. Регресс пароксизмальной симптоматики отмечен во всех случаях, хотя больные продолжали принимать антиконвульсанты. Период наблюдения составил 12 мес. Динамика восстановления двигательной функции и регресс пароксизмальной симптоматики представлены в табл. 2.

Таким образом, после удаления метастазов из моторной области пациенты возвращались к комплексному лечению на 7–16-е сутки после операции с умеренно выраженной неврологической симптоматикой или без нее. Нарастание пирамидной симптоматики, вплоть до плегии, отмечалось в 1 (5,5 %) случае после удаления метастаза аденокарциномы легкого и было связано с особенностями топографии латеральной центральной мозговой вены, которая имела рассыпной тип строения и была инфильтрирована опухолью.

Также мы проанализировали результаты хирургического лечения 4 пациентов с рецидивом метастазов в моторной области и радионекрозом, поскольку в этих ситуациях трудно ожидать восстановления двигательной функции после операции (табл. 3).

Таблица 2. Динамика регресса пирамидной и пароксизмальной симптоматики в послеоперационном периоде

Table 2. Dynamics of regression of pyramidal and paroxysmal symptoms in the postoperative period

Структура метастазов Structure of metastases	Динамика пирамидной симптоматики, n Dynamics of pyramidal symptoms, n			Динамика пароксизмальной симптоматики, n Dynamics of paroxysmal symptoms, n	
	Полный регресс Complete regression	Частичный регресс Partial regression	Нарастание Progressive disease	Полный регресс Complete regression	Частичный регресс Partial regression
Солидная (n = 5) Solid (n = 5)	3	1	1	3	—
Солидно-кистозная (n = 3) Solid-cystic (n = 3)	2	1	—	2	—
Кистозная (n = 4) Cystic (n = 4)	3	1	—	1	—
Солидно-некротическая (n = 2) Solid-necrotic (n = 2)	2	—	—	2	—
Солидная с кровоизлиянием (n = 4) Solid with hemorrhage (n = 4)	3	1	—	3	—

Таблица 3. Результаты хирургического лечения пациентов с рецидивом метастазов в моторной области и радионекрозом

Table 3. Outcomes of surgical treatment in patients with recurrent metastases in the motor cortex and radionecrosis

Гистологическая форма первичной опухоли Histological type of the primary tumor	Пирамидная симптоматика, n Pyramidal symptoms, n		Пароксизмальная симптоматики, n Paroxysmal symptoms, n	
	Гемипарез Hemiparesis	Гемиплегия Hemiplegia	Генерализованные приступы Generalized seizures	Фокальные приступы Focal seizures
Рецидив церебрального метастаза аденокарциномы легкого (n = 2) Recurrent cerebral metastasis from lung adenocarcinoma (n = 2)	1	1	—	1
Радионекроз после стереотаксической лучевой терапии на церебральный метастаз рака молочной железы (n = 2) Radionecrosis after stereotactic radiation therapy for cerebral metastasis from breast cancer (n = 2)	1	1	—	—

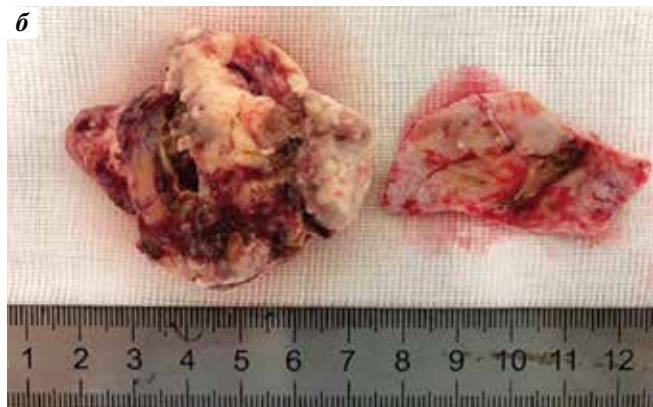
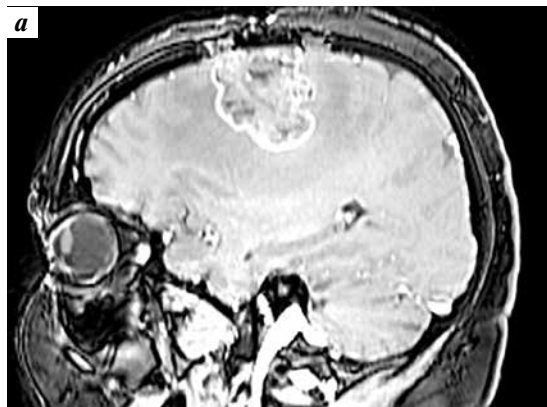


Рис. 8. Рецидив метастаза рака молочной железы в области прецентральной извилины: а — магнитно-резонансная томография головного мозга (сагиттальная проекция, режим T1 с контрастным усилением); б — солидная часть метастаза с пораженным участком твердой мозговой оболочки (макронепрепарат)

Fig. 8. Recurrent metastasis from breast cancer in the precentral gyrus: a — contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance images of the brain (sagittal view); б — solid portion of metastasis with an affected dura mater (gross specimen)

При рецидиве метастаза в моторной области помимо отсутствия четких анатомических ориентиров наблюдается ряд морфологических изменений, ухудшающих исход операции: опухолевые массы, как правило, не оформлены, их границы нечеткие, что затрудняет блоковое выделение метастаза и сохранение волокон кортико-спинального тракта (рис. 8). К тому же изменения коры (опухолевая инфильтрация, арахноидальные спайки коры и твердой мозговой оболочки) затрудняют выделение поверхностных мозговых вен. В нашем исследовании лишь у 1 пациента отмечена небольшая положительная динамика: регресс гемиплегии до пареза в руке (1 балл по 6-бальной шкале оценки мышечной силы, ощущение напряжения при попытке произвольного движения).

Одним из методов лечения церебральных метастазов является стереотаксическая лучевая радиохирургия/терапия. Нередким осложнением этого метода является радионекроз, который представлен некрозом

участка глиальной ткани и возникает как реакция на лучевое воздействие. Некроз, как правило, увеличивается в размерах, захватывая новые участки глиальной ткани (рис. 9). Иногда этот процесс сравнивают с инфильтративным ростом злокачественных глиом. Увеличение некроза приводит к разрушению волокон кортико-спинального тракта и, как следствие, — к малому шансу на восстановление двигательной функции после удаления очага радионекроза.

Таким образом, при рецидиве церебральных метастазов и при метастазах после проведения лучевых методов воздействия с формированием радионекроза восстановление двигательной функции маловероятно.

Заключение

Хирургическое удаление церебральных метастазов в моторной области позволяет добиться полного или частичного регресса неврологической симптоматики.

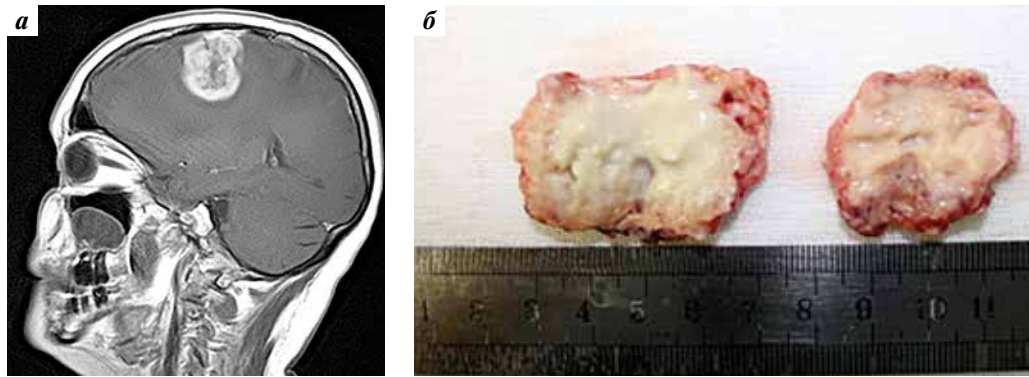


Рис. 9. Очаг радионекроза в области прецентральной извилины: а – магнитно-резонансная томография головного мозга (сагиттальная проекция, режим T1 с контрастным усилением); б – макрорепарат (удаленный очаг радионекроза)

Fig. 9. Area of radionecrosis in the precentral gyrus: a – contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance image of the brain (sagittal view); б – gross specimen (removed area of radionecrosis)

Восстановительный период короткий: от нескольких часов до 14 сут. Также не требуются высокотехнологичные методы реабилитации: достаточно лечебной физкультуры, массажа и электромиостимуляции. Глюкокортикоиды можно отменить на 7–10-е сутки после операции.

Даже небольшие метастазы (<2 см) в моторной области могут вызывать выраженные двигательные нарушения, и хирургическое лечение может являться методом выбора как наиболее эффективный и быстрый метод восстановления двигательной функции.

Всем пациентам в послеоперационном периоде рекомендовано проведение различных вариантов

локальной лучевой терапии (SBRT, SABR, SRS, SRT), поскольку в ходе хирургического вмешательства отсутствует функциональная возможность захвата перифокальной мозговой ткани. При рецидиве церебральных метастазов и при метастазах после проведения лучевых методов воздействия с формированием радионекроза восстановление двигательной функции маловероятно.

Таким образом, хирургическое лечение метастазов в моторной области создает условия для продолжения комплексного лечения пациентов, которые ранее считались инкурабельными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев В.А. и др. Опыт хирургического лечения больных с церебральными метастазами злокачественных опухолей в нейрохирургическом отделении НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2018;29(1–2):28–32. [Belov D.M., Karakhan V.B., Bekashev V.A. et al. Experience of surgical treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors in the neurosurgical department of the N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology. Vestnik RONS im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences 2018;29(1–2):28–32. (In Russ.)].
2. Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., Алешин В.А. Хирургический этап в комплексном лечении пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2014;(3):110–5. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-110-115.
3. Kellogg R.G., Munoz L.F. Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus. Surg Neurol Int 2013;4:66. DOI: 10.4103/2152-7806.11218926.
4. Metellus P., Bialecki E., Le Rhun E. Neurosurgical and radiosurgical decision making in brain metastasis patients in the area of targeted therapies? Chin Clin Oncol 2015;4(2):19. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.06.02.
5. Thon N., Kreth F.W., Tonn J.C. The role of surgery for brain metastases from solid tumors. Handb Clin Neurol 2018;149:113–21. DOI: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00008-6.
6. Gaspar L., Scott C., Rotman M. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(4):745–51. DOI: 10.1016/S0360-3016(96)00619-0.
7. Obermueller T., Schaeffner M., Gerhardt J. et al. Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases. BMC Cancer 2014;14:21. DOI: 10.1186/1471-2407-14-21.
8. Sanmillan J.L., Fernandez-Coello A., Fernandez-Conejero I. et al. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. J Neurosurg 2017;126(3):698–707. DOI: 10.3171/2016.2.JNS152855.
9. Kim S.H., Jung S., Kang S.S. et al. Evaluation of the postoperative motor function for metastatic brain tumors around the motor cortex. J Korean Neurosurg Soc 2001;30(1):25–7.
10. Stortebeker T.P. Metastatic tumors of the brain from a neurosurgical point of view; a follow-up study of 158 cases. J Neurosurg 1954;11:84–111. DOI: 10.3171/jns.1954.11.1.0084.
11. Yoo H., Kim Y.Z., Nam B.H. et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. J Neurosurg 2009;110(4):730–6. DOI: 10.3171/2008.8.JNS08448.
12. Rossetto M., Ciccarino P., Lombardi G. et al. Surgery on motor area metastasis. Neurosurg Rev 2016;39(1):71–7; discussion 7–8. DOI: 10.1007/s10143-015-0648-9.

Вклад авторов

Д.М. Белов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка заключений по результатам исследований;

В.Б. Карахан, А.Х. Бекашев, В.А. Алешин: разработка дизайна исследования;

Н.В. Севян, Е.В. Прозоренко, А.А. Митрофанов: курация и ведение больных;

Д.В. Сашин, Н.В. Гаранина: анализ данных нейровизуализации.

Authors' contribution

D.M. Belov: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, preparation of conclusions on the results of research;

V.B. Karakhan, A.Kh. Bekyashev, V.A. Aleshin: development of research design;

N.V. Sevyan, E.V. Prokhorenko, A.A. Mitrofanov: curation and management of patients;

D.V. Sashin, N.V. Garanina: analysis of neuroimaging data.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Д.М. Белов / D.M. Belov: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>

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

В.Б. Карахан / V.B. Karakhan: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>

Н.В. Севян / N.V. Sevyan: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>

Е.В. Прозоренко / E.V. Prozorenko: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>

А.А. Митрофанов / A.A. Mitrofanov: <https://orcid.org/0000-0002-4125-7342>

В.А. Алешин / V.A. Aleshin: <https://orcid.org/0000-0003-1389-9038>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов 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: 02.12.2021. **Принята к публикации:** 26.12.2021.

Article submitted: 02.12.2021. **Accepted for publication:** 26.12.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-35-52



Рациональная последовательность моноклональных антител в лечении нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи

Л.В. Болотина¹, Т.В. Устинова¹, Т.И. Дешкина¹, П.В. Голубев¹, Н.Н. Любавина¹, А.А. Феденко¹, А.Д. Каприн^{1,2}

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

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

Контакты: Лариса Владимировна Болотина lbolotina@yandex.ru

В статье рассматриваются современные подходы к лекарственной терапии 1-й линии нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи, а также описываются факторы, влияющие на выбор предпочтительного режима лечения и определенные на основе анализа результатов рандомизированных клинических исследований. Приводятся основания для выстраивания долгосрочной стратегии лекарственной терапии в различных клинических ситуациях. В качестве примера высокой эффективности моноклональных антител описываются 2 клинических наблюдения применения цетуксимаба в сочетании с платиносодержащей химиотерапией.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, химиотерапия, моноклональные антитела, цетуксимаб, иммунотерапия

Для цитирования: Болотина Л.В., Устинова Т.В., Дешкина Т.И. и др. Рациональная последовательность моноклональных антител в лечении нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):35–52. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-35-52.

Rational sequence of monoclonal antibodies in the treatment of non-resectable head and neck squamous cell carcinoma

L.V. Bolotina¹, T.V. Ustinova¹, T.I. Deshkina¹, P.V. Golubev¹, N.N. Lyubavina¹, A.A. Fedenko¹, A.D. Kaprin^{1,2}

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

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

Contacts: Larisa Vladimirovna Bolotina lbolotina@yandex.ru

This article discusses current approaches to first-line chemotherapy for non-resectable head and neck squamous cell carcinoma and describes factors affecting the choice of treatment regimen according to the results of randomized clinical trials. We provide a rationale for creating a long-term strategy of chemotherapy in different clinical situations. We also report two cases of concomitant administration of cetuximab and platinum-based therapy as an example of high efficacy of monoclonal antibodies.

Key words: head and neck tumors, chemotherapy, monoclonal antibodies, cetuximab, immunotherapy

For citation: Bolotina L.V., Ustinova T.V., Deshkina T.I. et al. Rational sequence of monoclonal antibodies in the treatment of non-resectable head and neck squamous cell carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(1):35–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-35-52.

Введение

Для злокачественных опухолей головы и шеи характерны поздняя диагностика (несмотря на визуальную локализацию некоторых из них), а также сильная

зависимость результатов лечения от распространенности процесса. Ограничение возможностей применения методов локального лечения (операций, лучевой терапии) резко снижает вероятность достижения

высоких показателей общей продолжительности жизни больных (ОПЖ). К тому же в странах с разным уровнем экономического развития отмечаются существенные различия в доступе к адекватной медицинской помощи, что оказывает влияние на результаты лечения.

Согласно данным R.H. Patterson и соавт., опубликованным в 2020 г., в странах со средним и низким экономическим уровнем в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями данная патология составляет 67 %, а в структуре смертности от этих заболеваний — 82 % [1]. В Индии 2/3 больных на момент постановки диагноза «плоскоклеточный рак органов головы и шеи» имеют распространенный процесс [2]. В Южной Африке в связи с массивностью первичной опухоли для выполнения ларингэктомии требуется проведение экстренной трахеостомии [3]. В 2017 г. лишь 24 из 52 африканских стран имели доступ к радиотерапевтической помощи [4]. В странах с высоким уровнем экономического развития за прошедшие 2 года тоже произошли негативные изменения в оказании адекватной онкологической помощи, что в первую очередь связано с влиянием пандемии COVID-19. Дефицит коечного фонда, нехватка аппаратов искусственной вентиляции легких, а также медицинских работников привели к резкому ограничению помощи больным злокачественными опухолями головы и шеи [5, 6].

Моноклональные антитела различных классов в лечении неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи

Несмотря на сложности лечения пациентов с онкологической патологией в период пандемии, 2020 г. был ознаменован значимым событием в лечении распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), не подлежащего локальному лечению. Впервые более чем за 10 лет произошло обновление клинических рекомендаций, что принципиально изменило подход к стратегии лечения опухолей головы и шеи. В них были включены новые варианты 1-й линии терапии, предполагающие использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) — препаратов, ранее применявшихся во 2-й линии терапии [7]. Эффективность иммуноонкологических препаратов в различных линиях терапии была изучена в ряде клинических исследований, и они показали эффективность в отношении ПРГШ. Однако для клинического применения одобрены только 2 анти-PD-1-агента: пембролизумаб и ниволумаб (табл. 1).

Следует отметить, что эффективность препаратов данной группы имеет прямую зависимость от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1). Первые данные о значении этого биомаркера были получены в ходе мультикогортного исследования 1b фазы KEYNOTE-012, включавшего пациентов с ПРГШ [8]. В 1-ю когорту, которой

Таблица 1. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, используемые в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи

Table 1. Immune checkpoint inhibitors used for head and neck squamous cell carcinomas

Препарат Drug	Показания Indications	Мишень Target
Ниволумаб Nivolumab	2-я линия рецидивного/метастатического ПРГШ, прогрессирующего в ходе/после платиносодержащей химиотерапии Second-line therapy for recurrent/metastatic HNSCC progressing during/after platinum-based chemotherapy	PD-1
Пембролизумаб Pembrolizumab	2-я линия рецидивного/метастатического ПРГШ, прогрессирующего в ходе/после платиносодержащей химиотерапии; 1-я линия рецидивного/метастатического ПРГШ с экспрессией CPS ≥ 1 в монотерапии или в комбинации с химиотерапией (препараты платины + 5-фторурацил) Second-line therapy for recurrent/metastatic HNSCC progressing during/after platinum-based chemotherapy; first-line therapy for recurrent/metastatic HNSCC with CPS ≥ 1 as monotherapy or in combination with chemotherapy (platinum-based drugs + 5-fluorouracil)	PD-1
Атезолизумаб Atezolizumab	Не одобрен для лечения ПРГШ Not approved for HNSCC	PD-L1
Дурвалумаб Durvalumab	Не одобрен для лечения ПРГШ Not approved for HNSCC	PD-L1
Авелумаб Avelumab	Не одобрен для лечения ПРГШ Not approved for HNSCC	PD-L1

Примечание. PD-1 — белок программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; CPS — combined positive score, комбинированный показатель позитивности, ПРГШ — плоскоклеточный рак головы и шеи.

Note. PD-1 — programmed cell death protein; PD-L1 — programmed death-ligand 1; CPS — combined positive score; HNSCC — head and neck squamous cell carcinoma.

Таблица 2. Частота объективного ответа в зависимости от PD-L1-статуса (по данным исследования KEYNOTE-012)

Table 2. Objective response rate depending on PD-L1 status (KEYNOTE-012 trial)

Зона экспрессии PD-L1 PD-L1 expression	PD-L1-статус PD-L1 status	Не ответившие на лечение, n Non-responders, n	Ответившие на лечение, n Responders, n	Частота объективного ответа, % (95 % ДИ) Objective response rate, % (95 % CI)	p
TPS (опухолевые клетки) TPS (tumor cells)	Положительный Positive	101	22	17,9 (11,6–25,8)	0,461
	Отрицательный Negative	53	12	18,5 (9,9–30,0)	
CPS (опухолевые и иммунные клетки) CPS (tumor and immune cells)	Положительный Positive	120	32	21,1 (14,9–28,4)	0,023
	Отрицательный Negative	34	2	5,6 (0,7–18,7)	

Примечание. PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; ДИ – доверительный интервал; CPS – combined positive score, комбинированный показатель позитивности; TPS – tumor proportion score, показатель позитивности опухоли.

Note. PD-L1 – programmed death-ligand 1; CI – confidence interval; CPS – combined positive score; TPS – tumor proportion score.

назначался пембролизумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед, вошли 60 пациентов с PD-L1-положительным ПРГШ и разным количеством предшествующих линий терапии. В последующем в исследование были включены 132 больных, как с PD-L1-положительным, так и с PD-L1-отрицательным ПРГШ, которые получали этот препарат в дозе 200 мг каждые 3 нед. Максимальная продолжительность иммунотерапии составила 2 года. Главной целью исследования была оценка частоты объективного ответа (ЧОО) на лечение. Авторы убедительно продемонстрировали зависимость ЧОО от наличия лиганда PD-L1 (значения комбинированного показателя позитивности – combined positive score, CPS) при монотерапии пембролизумабом (табл. 2). Его обнаружение на опухолевых и иммунокомпетентных клетках было предиктором ответа на терапию этим препаратом.

Последующие рандомизированные клинические исследования показали, что у всех пациентов, независимо от уровня экспрессии PD-L1, применение во 2-й линии монотерапии ИКТ было более эффективным, чем использование других препаратов. Также было продемонстрировано улучшение результативности лечения ИКТ при увеличении уровня экспрессии данного лиганда (рис. 1, 2) [9, 10].

Еще большая роль экспрессии PD-L1 была продемонстрирована при назначении иммунотерапевтического средства в качестве инициальной терапии [11]. Результаты рандомизированного клинического исследования III фазы KEYNOTE-048 легли в основу пересмотра существовавших ранее стандартов лечения нерезектабельных/метастатических форм ПРГШ. Было предложено ввести режим на основе пембролизумаба в качестве предпочтительной схемы 1-й линии терапии [7]. Для пациентов с высоким уровнем экспрессии

PD-L1 (CPS >20) данный препарат может использоваться в режиме монотерапии, тогда как для остальной популяции рекомендуется применять комбинацию пембролизумаба с цитостатиками (цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил). Анализ характеристик опухолей пациентов, включенных во все исследования, позволил заключить, что экспрессия PD-L1 наблюдалась приблизительно в 80 % образцов, высокий уровень PD-L1 (CPS >20 %) – примерно в 40 %. Гиперэкспрессоры PD-L1 (TPS >50 %) были обнаружены в 20 % случаев.

Американские исследователи считают, что цетуксимабсодержащие режимы EXTREME (цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил + цетуксимаб) и TPEX (цисплатин + доцетаксел + цетуксимаб), считавшееся «золотым стандартом», в качестве 1-й линии терапии ПРГШ следует применять лишь в особых обстоятельствах, когда использование иммунотерапевтического агента абсолютно невозможно. Примерами противопоказаний являются аутоиммунные заболевания, а также лечение сопутствующей патологии глюкокортикоидами.

В этой ситуации возникает вопрос: «Насколько справедливы такие безальтернативные рекомендации?» Чтобы ответить на него, следует обратиться к результатам клинических исследований, на основании которых был зарегистрирован тот или иной режим для клинического применения. Также важно понять, какие параметры следует учитывать при сравнительной оценке различных схем лечения и какие характеристики опухоли и течения процесса необходимо брать в расчет. По сравнению с рекомендациями Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) европейские рекомендации предлагают более детальный анализ факторов при вы-

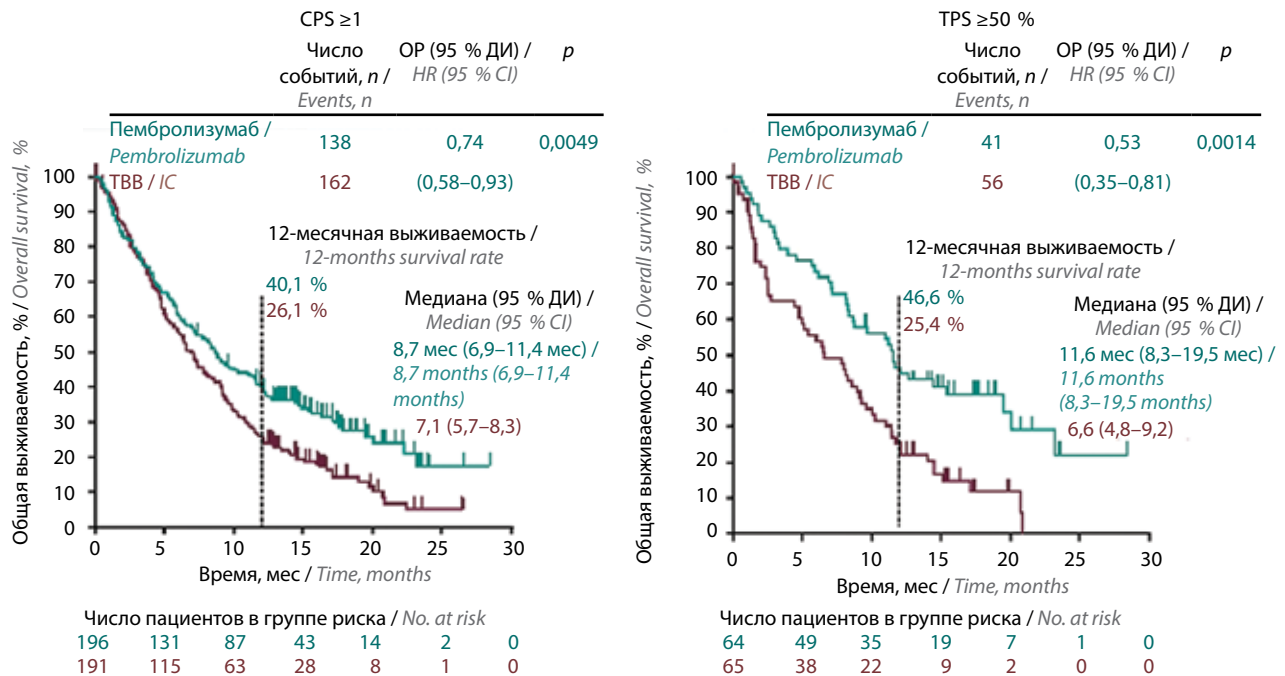


Рис. 1. Зависимость общей выживаемости пациентов, получающих терапию пембролизумабом, от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) (адаптировано из [9]). CPS – combined positive score, комбинированный показатель позитивности; TPS – tumor proportion score, показатель позитивности опухоли; TBB – терапия по выбору врача; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

Fig. 1. Association between overall survival of patients receiving pembrolizumab and the level of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression (adapted from [9]). CPS – combined positive score; TPS – tumor proportion score; IC – investigator's choice; CI – confidence interval; HR – hazard ratio

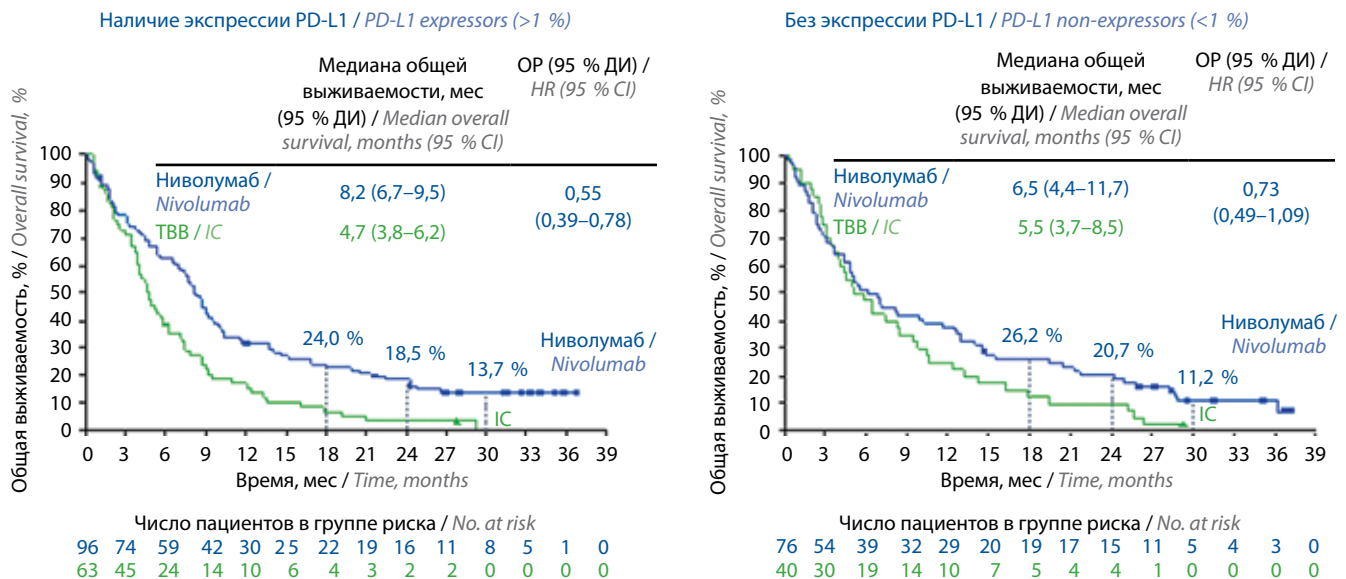


Рис. 2. Зависимость общей выживаемости пациентов, получающих терапию ниволумабом, от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) (адаптировано из [10]). ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; TBB – терапия по выбору врача

Fig. 2. Association between overall survival of patients receiving nivolumab and the level of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression (adapted from [10]). CI – confidence interval; HR – hazard ratio; IC – investigator's choice

боре режима лечения в каждом конкретном случае. Среди них: объем опухолевой нагрузки и необходимость получения быстрого противоопухолевого ответа; потенциальная чувствительность к препаратам платины и иммуноонкологическим препаратам; функциональ-

ный статус пациента; возможные резервные линии терапии [12, 13].

Необходимо отметить, что терапевтические цели в отношении ПРГШ имеют свои особенности, поскольку локализация опухоли при ее большом объеме может

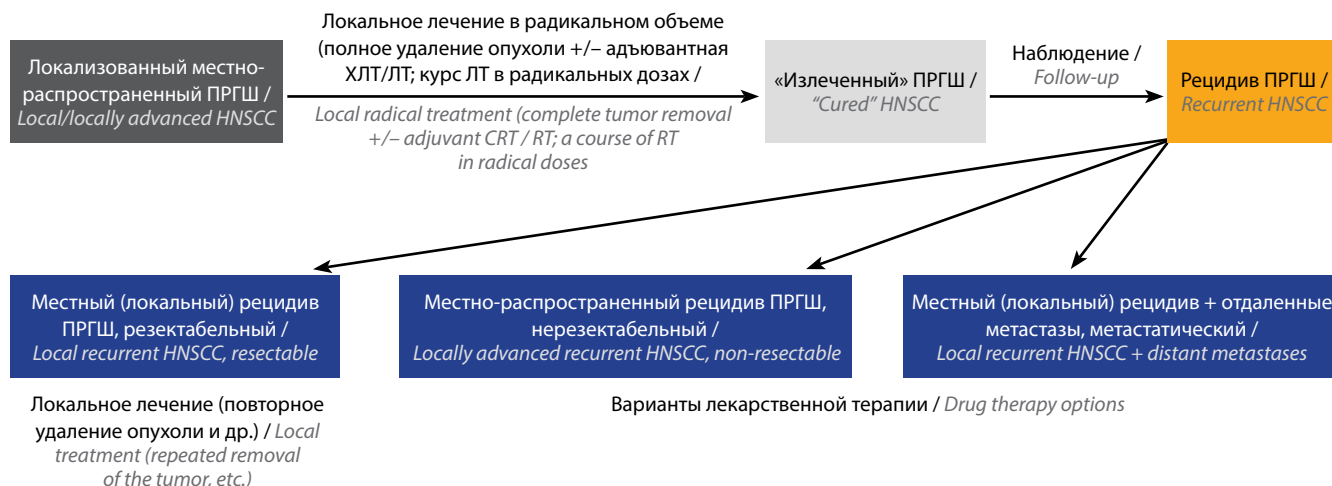


Рис. 3. Алгоритм лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи. ПРГШ — плоскоклеточный рак головы и шеи; ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия

Fig. 3. Treatment algorithm for patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. HNSCC — head and neck squamous cell carcinoma; RT — radiotherapy; CRT — chemoradiotherapy

приводить к нарушению дыхательной и пищеварительной функций и, как результат, к быстрому ухудшению функционального статуса пациента, увеличению нутритивного дефицита, что будет ограничивать возможности любого противоопухолевого лечения [14]. Вот почему в ряде случаев крайне важен выбор эффективного режима терапии с высокой вероятностью достижения объективного ответа.

Перед детальным рассмотрением критериев выбора того или иного варианта лекарственного лечения 1-й линии необходимо остановиться на некоторых вопросах, связанных с определением термина «рецидивный ПРГШ», и с тем, что должно рассматриваться как 1-я линия терапии. Около 10 лет назад был предложен алгоритм лечения пациентов с рецидивами ПРГШ. Он предусматривает применение лекарственной терапии 1-й линии при нерезектабельном рецидиве или появлении отдаленных метастазов (рис. 3). Однако во всех ли ситуациях мы можем считать такое лечение рецидива 1-й линией терапии? Как оценить ситуацию, когда при первичном лечении пациент уже получал препараты платины при проведении химиолучевой терапии?

Конечно, препараты платины остаются основой 1-й линии терапии при этой патологии. Однако в случае последующего прогрессирования заболевания крайне важными являются вопросы: «Можно ли использовать препараты платиновой группы повторно?», «Как спрогнозировать платиновую резистентность?». Четкое определение понятия «платинорезистентность» сформулировано только в отношении рака яичников. Те женщины, у которых рецидив заболевания регистрируется в течение первых 6 мес после завершения платиносодержащей химиотерапии, относятся к платинорезистентным.

В случае ПРГШ понятие «платинорезистентность» не является общеупотребимым. Однако на основе результатов исследования японских авторов, опубликованных в 2020 г., был сделан вывод о том, что повторное использование препаратов платины при рецидивах ПРГШ, которые развились в течение первых 6 мес после их предшествующего применения, является неэффективным [15]. Исследователи проанализировали истории болезни 31 489 пациентов, получавших лечение в 2013–2016 гг. После постановки диагноза в зависимости от стадии процесса использовались как локальные методы терапии, так и сочетание лучевой терапии с химиотерапией или химиотерапия в самостоятельном варианте. Из них 1313 пациентам назначалось лекарственное лечение. Варианты 1-й линии терапии включали монотерапию цисплатином (CDDP) и комбинированное лечение: цисплатин + 5-фторурацил (PF), доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил (TPF), цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил + цетуксимаб (EXTREME), недаплатин + 5-фторурацил (5-FU + NDP) (рис. 4).

У 842 пациентов прогрессирование заболевания было отмечено в течение 6 мес. Им была проведена реиндукция препаратов платины. Схемы 1-й линии терапии, применяемые в данной популяции, представлены на рис. 5. При прогрессировании заболевания в качестве 2-й линии повторно использовались препараты платины (в 36 % случаев) или режимы, не содержащие их (в 64 % случаев) (рис. 6). Медиана повторного применения платины составила лишь 1 цикл (рис. 7).

Через 6 мес платиносодержащую терапию продолжали получать лишь 20,1 % пациентов, тогда как режимы, не включающие препараты платины, — 32,8 % (рис. 8).

Полученные результаты позволили авторам сделать убедительный вывод о нецелесообразности повторного

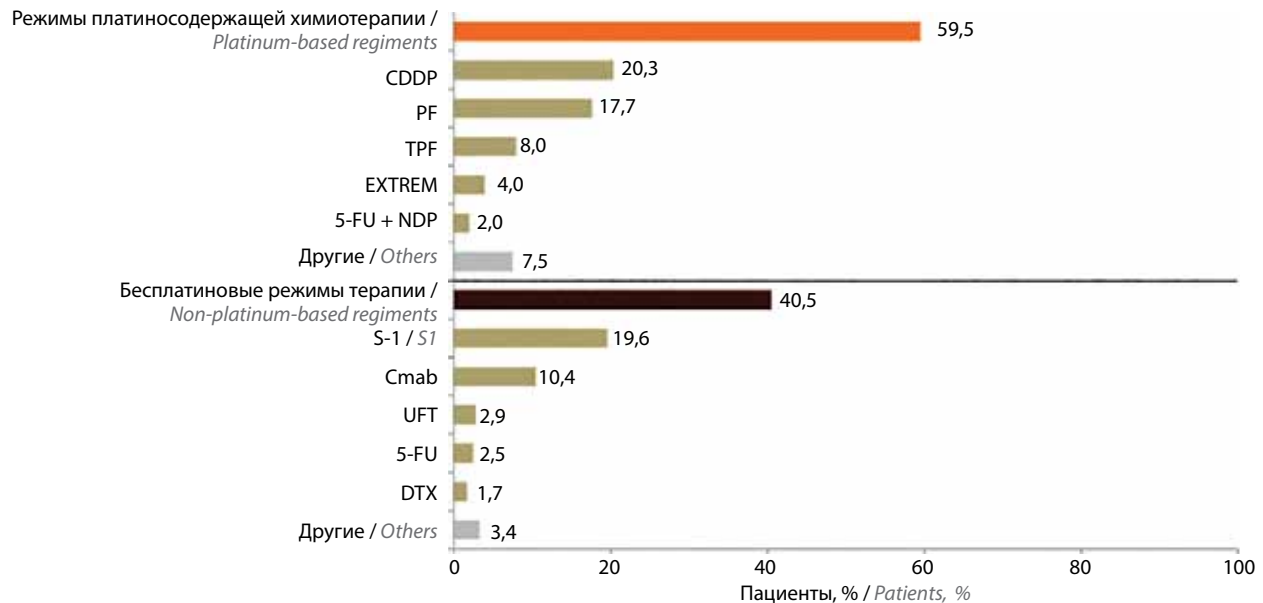


Рис. 4. Режимы 1-й линии платиносодержащей терапии (адаптировано из [15])

Fig. 4. Regimens of first-line platinum-based therapy (adapted from [15])

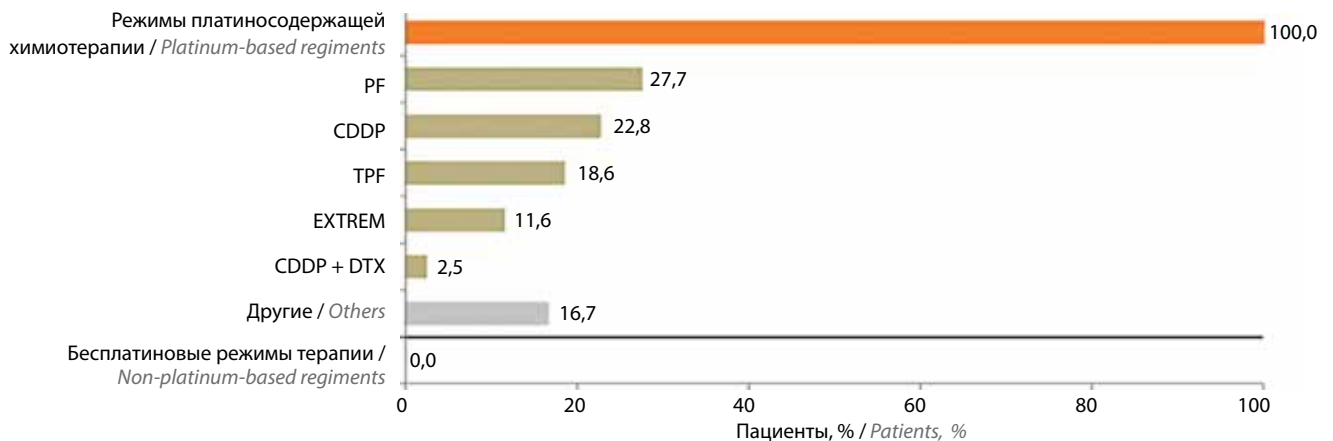


Рис. 5. Режимы 1-й линии платиносодержащей химиотерапии у больных с платинорефрактерными опухолями (n = 842) (адаптировано из [15])

Fig. 5. Regimens of first-line platinum-based chemotherapy for patients with platinum-refractory tumors (n = 842) (adapted from [15])

использования препаратов платины в случае прогрессирования ПРГШ в течение 6 мес после применения схем, содержащих их. Таким пациентам необходимо назначать иммунотерапевтические средства, которые будут представлять собой 2-ю линию терапии.

Известно, что с 2008 г. наиболее эффективным режимом 1-й линии терапии нерезектабельного ПРГШ считалась комбинация препаратов платины и 5-фторурацила с цетуксимабом. Основанием для этого послужили результаты исследования EXTREME, которые показали, что такое сочетание цитостатиков с анти-EGFR-агентом увеличивает показатели как выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости по сравнению с применением одних цитостатиков. Так, по данным рандомизированного

клинического исследования, медиана общей выживаемости в 2 группах (химиотерапия + цетуксимаб и химиотерапия) составила 10,1 и 7,4 мес (ОР 0,80; $p = 0,04$) соответственно.

На протяжении 10 лет комбинация препаратов, продемонстрировавшая эффективность в ходе исследования EXTREME, оставалась предпочтительным выбором 1-й линии терапии. Однако этот режим оказался довольно токсичным: отмечалась высокая частота возникновения мукозитов, что связано с использованием длительных инфузий 5-фторурацила. В связи с этим предпринимались неоднократные попытки разработки альтернативного режима химиотерапии, который был бы столь же эффективным, но менее токсичным, чем режим PF.

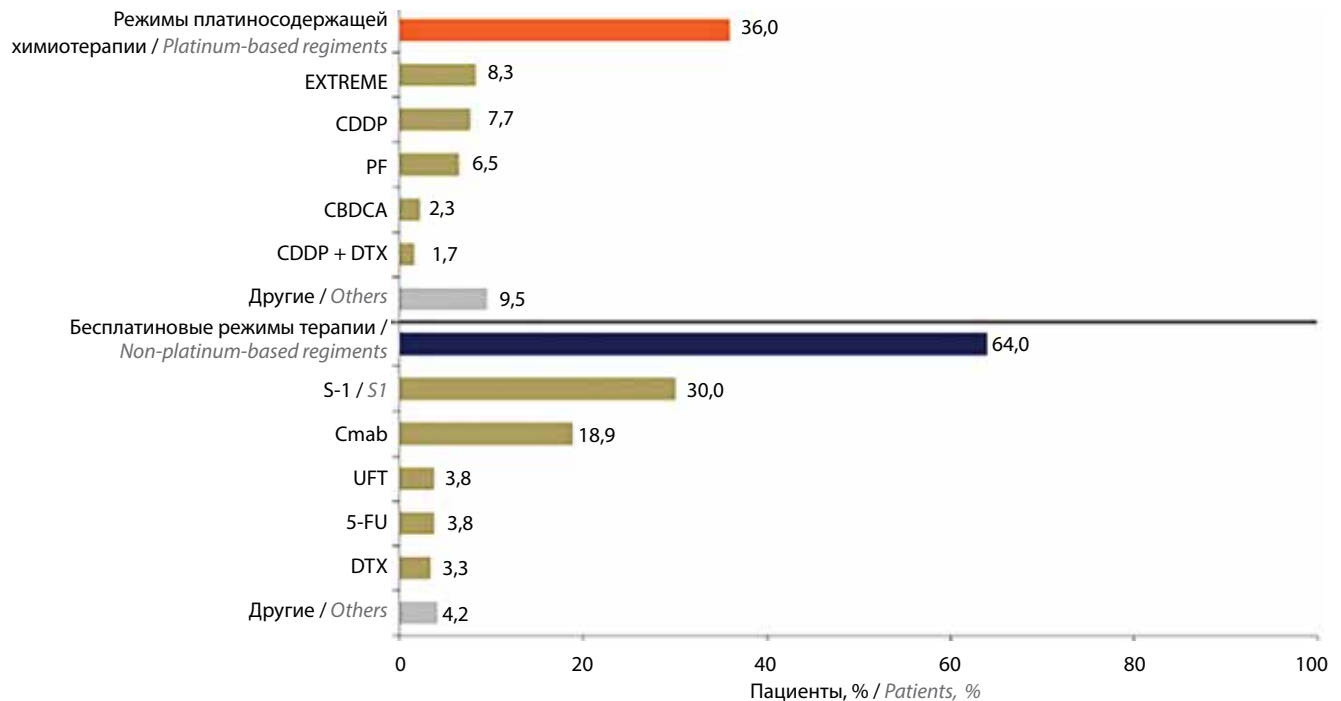


Рис. 6. Режимы 2-й линии лечения больных с платинорефрактерными опухолями ($n = 842$) (адаптировано из [15])

Fig. 6. Regimens of second-line therapy for patients with platinum-refractory tumors ($n = 842$) (adapted from [15])

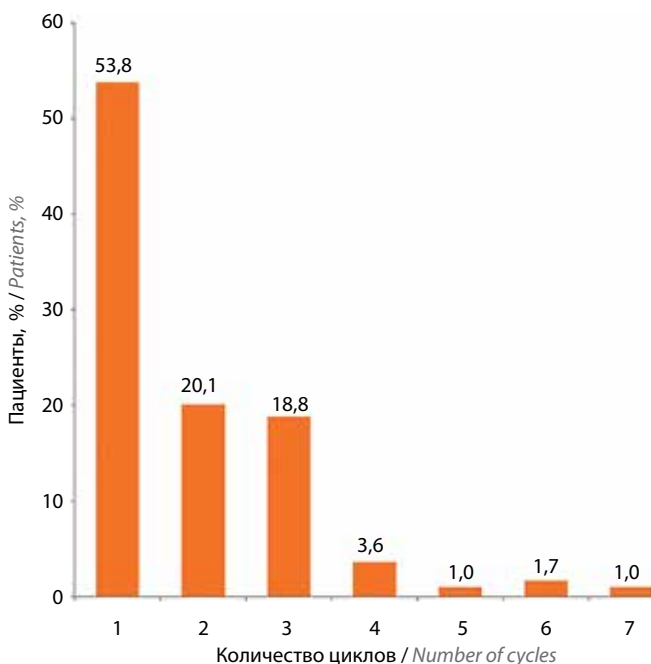


Рис. 7. Количество циклов реиндукции препаратов платины при платинорефрактерных опухолях ($n = 303$)

Fig. 7. Number of reinduction cycles with platinum-based drugs in patients with platinum-refractory tumors ($n = 303$)

В 2019 г. стали доступны результаты рандомизированного клинического исследования II фазы, где сравнивались режимы PF + цетуксимаб и TPEX, в котором инфузии 5-фторурацила заменены на доцетаксел. Сначала они были сообщены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), а затем опубликованы в журнале *Frontiers in Oncology* [16]. Помимо модификации схемы лекарственной терапии, в исследовательском режиме проводились не 6, а 4 курса лечения с последующим продолжением введения цетуксимаба с более удобным для клинического использования интервалом в 2 нед*.

Главной целью исследования была оценка ОПЖ пациентов. Несмотря на то что, по сути, оно не продемонстрировало преимущества режима TPEX по сравнению с режимом EXTREME, при применении этих цетуксимабсодержащих лекарственных схем наблюдались схожие значения медиан ВБП (около 6 мес: 6,0 мес против 6,1 мес; ОР 0,88; $p = 0,17$), ОБ (более 1 года: 14,5 мес против 13,4 мес; ОР 0,87; $p = 0,18$) и ЧОО (46 % против 40 %). Однако авторы отметили, что предложенная схема TPEX требует меньшего числа циклов лечения и обладает более благоприятным профилем безопасности (нежелательные явления IV степени

*Схема введения цетуксимаба 1 раз в 2 нед не предусмотрена инструкцией по медицинскому применению препарата, однако содержится в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лечению опухолей головы и шеи.

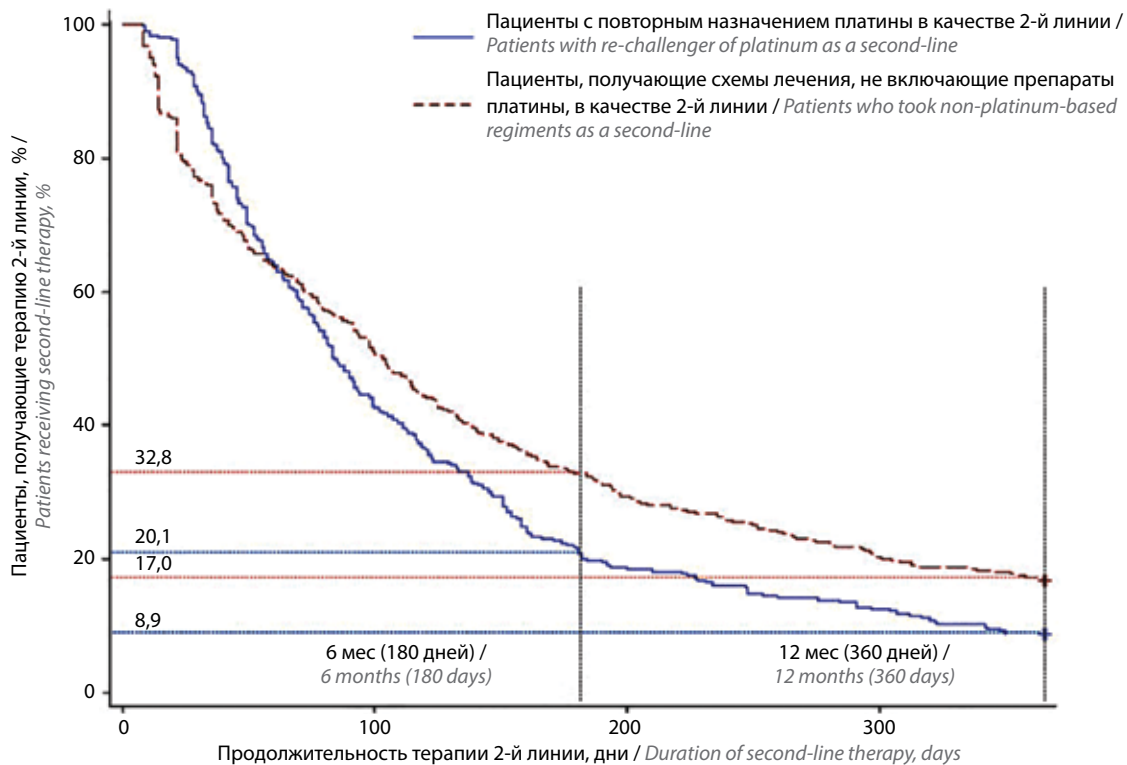


Рис. 8. Продолжительность реиндукции платиносодержащих режимов химиотерапии, и режимов, не включающих препараты платины при платинорефрактерных опухолях. Кривые Каплана–Майера ($n = 303$)

Fig. 8. Duration of reinduction of platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory tumors. Kaplan–Meier curves ($n = 303$)

и выше встречались в 36 % случаев, тогда как при использовании режима EXTREME — в 51 %, $p < 0,001$). Такие высокие показатели эффективности позволили утвердить в 2019 г. оба цетуксимабсодержащих режима как наиболее оптимальный вариант 1-й линии терапии неоперабельного ПРГШ.

Большой интерес вызывают данные обновленного анализа рандомизированного клинического исследования TPEX, представленного на конгрессе ASCO в 2020 г., касающиеся эффективности последующей (2-й) линии терапии [17]. После завершения исследования 17 и 16 % больных, которым назначали в 1-й линии схемы TPEX и EXTREME соответственно, получили в качестве 2-й линии терапии один из иммуноонкологических препаратов. Оказалось, что при использовании в 1-й линии терапии режима TPEX и/или EXTREME с последующим применением во 2-й линии ИКТ медиана общей выживаемости составила 21,9 мес после схемы TPEX и 19,4 мес после схемы EXTREME соответственно.

Однако говорить о смене лидера в терапии нерезектабельного ПРГШ заставили только результаты рандомизированного клинического исследования III фазы KN048 [18]. Необходимо отметить, что в него не вошли пациенты, у которых в первые 6 мес после ранее проведенной химиолучевой терапии на основе

препаратов платины фиксировался рецидив заболевания, что не позволяет судить об эффективности изучаемых режимов у пациентов с платинорефрактерным ПРГШ. Согласно результатам исследования, при монотерапии пембролизумабом наблюдаются лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с использованием режима EXTREME у больных с наличием экспрессии PD-L1, но не в общей популяции, куда входили также пациенты без нее (11,5 мес против 10,7 мес; OR 0,83). А вот комбинация цитостатиков, аналогичных тем, что используются в режиме EXTREME (цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил), с пембролизумабом показала преимущество у всех пациентов, получивших лечение (13,0 мес против 10,7 мес; OR 0,77; $p = 0,0034$ для популяции в соответствии с назначенным вмешательством (intention-to-treat population, ITT)). Необходимо отметить, что комбинация цитостатиков с пембролизумабом повысила эффективность лечения в группах пациентов, у которых CPS >1 и >20 , и обеспечила сопоставимые результаты в отношении медианы ОБ в группе больных, у которых CPS <1 .

Полученные данные легли в основу того, что в терапии 1-й линии в 2021 г. произошли принципиальные изменения. Как уже упоминалось выше, согласно рекомендациям NCCN, для лечения нерезектабельного и/или метастатического ПРГШ следует использовать

Таблица 3. Рекомендации Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) по лечению опухолей головы и шеи (2021)

Table 3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for head and neck tumors (2021)

Предпочтительные режимы Preferable regimens	Другие рекомендованные режимы (1-я и последующие линии) Other recommended regimens (first and subsequent lines)
1-я линия терапии: First-line therapy: пембролизумаб, препараты платины (цисплатин или карбоплатин)/5-фторурацил (категория 1) pembrolizumab, platinum-based drugs (cisplatin or carboplatin/5-fluorouracil (category 1) пембролизумаб (для опухолей с экспрессией PD-L1, CPS >1 %) (категория 1, если CPS >20 %). pembrolizumab (for tumors with PD-L1, CPS >1 %) (category 1 if CPS >20 %). Последующие линии терапии (если ранее не использовались): Subsequent lines of therapy (if not administered earlier): ниволумаб (при прогрессировании заболевания во время или после платиносодержащей терапии) (категория 1) nivolumab (in case of disease progression during or after platinum-based therapy) (category 1) пембролизумаб (при прогрессировании заболевания во время или после платиносодержащей терапии) (категория 1) pembrolizumab (in case of disease progression during or after platinum-based therapy) (category 1)	Комбинированные режимы: Combination regimens: цетуксимаб/препараты платины (цисплатин или карбоплатин)/5-фторурацил (категория 1) cetuximab/platinum-based drugs (cisplatin or carboplatin/5-fluorouracil (category 1) цисплатин/цетуксимаб cisplatin/cetuximab цисплатин или карбоплатин/доцетаксел или паклитаксел cisplatin or carboplatin/docetaxel or paclitaxel цисплатин/5-фторурацил cisplatin/5-fluorouracil цисплатин или карбоплатин/доцетаксел/цетуксимаб cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab пембролизумаб/препараты платины (цисплатин или карбоплатин)/паклитаксел (категория 2B) pembrolizumab/platinum-based drugs (cisplatin or carboplatin)/paclitaxel (category 2B) пембролизумаб/препараты платины (цисплатин или карбоплатин)/доцетаксел (категория 2B). pembrolizumab/platinum-based drugs (cisplatin or carboplatin)/docetaxel (category 2B). Монотерапия: Monotherapy: цисплатин cisplatin карбоплатин carboplatin паклитаксел paclitaxel доцетаксел docetaxel 5-фторурацил 5-fluorouracil метотрексат methotrexate цетуксимаб cetuximab капецитабин capecitabine афатиниб (только последующие линии при прогрессировании во время или после платиносодержащей терапии) (категория 2B) afatinib (only subsequent lines of treatment in case of disease progression during or after platinum-based therapy) (category 2B)

Примечание. PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; CPS — combined positive score, комбинированный показатель.

Note. PD-L1 — programmed death-ligand 1; CPS — combined positive score.

исключительно монотерапию пембролизумабом или комбинированный режим PF + пембролизумаб (в зависимости от уровня экспрессии PD-L1). Схемы же EXTREME и TPEX теперь в американских руководствах отнесены к «другим режимам», которые рекомендовано применять в 1-й линии терапии при особых обстоятельствах, когда нельзя назначать оптимальные режимы на основе пембролизумаба (табл. 3). Но все ли так очевидно или есть нюансы, которые следует учитывать в клинической практике, назначая лечение такой гетерогенной группе больных?

Результаты клинических исследований дали нам понимание того, что оценка такого биомаркера, как уровень CPS (число клеток, имеющих на поверхности PD-L1, включающих, помимо опухолевых клеток, иммунокомпетентные клетки, такие как лимфоциты и макрофаги), позволяет разработать алгоритм выбора варианта 1-й линии терапии, в том числе с учетом основных целей, которых мы стремимся достичь в определенный момент времени.

Несмотря на то что речь идет о терапии неизлечимого заболевания и основными целями являются

увеличение ОПЖ и сохранение или улучшение ее качества, существуют клинические ситуации, когда для пациентов с опухолями головы и шеи также крайне важна возможность достижения быстрого объективного ответа. В этой ситуации мы можем использовать комбинации цитостатиков с одним из биологических агентов — цетуксимабом или пембролизумабом, которые в общей популяции позволяют достичь одинакового уровня объективного ответа (36 %). При этом режимы с включением цетуксимаба демонстрируют устойчиво высокие показатели ЧОО, которые в различных клинических исследованиях в европейской и азиатской популяциях колеблются от 40 до 60 %. Особое внимание хочется обратить на лечебные режимы из исследования TRExTreme: по результатам первичного анализа ЧОО на терапию по схеме TREx составила 40 %, с использованием комбинации EXTreme — 46 %, а по результатам обновленного анализа возросла до 57 и 59 % соответственно. Также исследования реальной клинической практики подтверждают возможность достижения близких показателей объективного ответа, в том числе у ослабленных и пожилых пациентов.

Для подтверждения высокой эффективности режима TREx в 1-й линии терапии метастатического ПРГШ ниже приведено клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 1

Пациент М., 40 лет. Диагноз: рак ротоглотки IV стадии (сT4N3M1, p16+), метастазы в лимфатических узлах (ЛУ) средостения, костях. Гистологическое заключение и иммуногистохимическое исследование: неороговевающий плоскоклеточный рак, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ) (p16+), без признаков микросателлитной нестабильности, Ki67 — 100 %. Результаты цитологического исследования образца из подчелюстного ЛУ: плоскоклеточный рак.

Из анамнеза: в мае 2021 г. больной отметил дискомфорт при глотании, к врачам не обращался. В течение 2 последующих месяцев стал ощущать боль при глотании и увеличение ЛУ подчелюстной области, в связи с чем обратился в поликлинику по месту жительства, где проводилась симптоматическая терапия, которая не дала эффекта. Рекомендовано дополнительное обследование (магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и шеи, ультразвуковое исследование (УЗИ) и пункция периферических ЛУ).

По данным видеоларингоскопии от 19.08.2021 в проекции язычной миндалины (с распространением на небную миндалину) визуализируется опухолевая инфильтрация с минимальным экзофитным компонентом. Отмечается незначительная отечность надгортанника.

При МРТ от 25.08.2021 обнаружена массивная опухолевая инфильтрация стенок глотки от уровня носоглотки до гортаноглотки включительно с признаками

инвазии всей толщи стенки глотки и вовлечением парафарингеального пространства (на уровне носоглотки с вовлечением левой длинной мышцы шеи, слухового валика, внутренней сонной артерии, частично ската и тела позвонка С₇). В латеральном положении опухолевая инфильтрация достигает и тотально инфильтрирует структуры правой крылонебной ямки, глоточный отросток правой околоушной слюнной железы, каудальнее сливаясь с массивными метастатически измененными ЛУ.

На уровне ротоглотки инфильтрат поражает обе миндалины, характеризуется парафарингеальным ростом, преимущественно в правую миндалину, распространяется на правые отделы языка (корень и вентральную часть) с инвазией в полость рта на 27 мм. На уровне левой небной миндалины в краниальном направлении он разрушает крыловидный отросток, левые отделы небной кости и частично пролабирует в задненижние отделы левой верхнечелюстной пазухи. На уровне гортаноглотки визуализируется каудальный полюс основного массива по левой боковой стенке, также с признаками инфильтрации всей толщи органа. Отмечается двустороннее множественное поражение ЛУ на уровне верхней и нижней трети шеи, сливающихся с ЛУ подчелюстной и заднешейной группы (справа размерами 100 × 36 × 100 мм, слева — 100 × 46 × 110 мм).

По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), от 22.08.2021 отмечается выраженный гиперметаболизм фтордезоксиглюкозы (максимальный стандартизированный уровень захвата (standardized uptake value, SUV_{max}) — 19,7) в увеличенных (до 29 мм) сливающихся в конгломераты глубоких и поверхностных ЛУ шеи субтотально (до уровня надключичных ЛУ) с распространением на небные, глоточные, и язычную миндалины (рис. 9, 10).

Метаболическая активность распространяется в полость левой верхнечелюстной пазухи и в нижний носовой ход, в которых наблюдается мягкотканное гиперваскулярное содержимое с гиперметаболизмом фтордезоксиглюкозы ($SUV = 10,6$). Отмечаются разрушение заднемедиальной стенки левой верхнечелюстной пазухи, изменения в крылонебной ямке и правой поднижнечелюстной слюнной железе, структура которой неоднородна ($SUV = 10,5$).

Левая поднижнечелюстная слюнная железа и околоушные железы с обеих сторон сдавлены окружающими их конгломератами ЛУ. Правая внутренняя сонная артерия также сдавлена ими и сужена до 3 мм. Верхние паратрахеальные ЛУ не увеличены ($SUV = 4,7$). В правых боковых отделах тела, правом поперечном отростке, правой дужке и остистом отростке позвонка С₆ визуализируется зона выраженной остеолитической деструкции с мягкотканым компонентом ($SUV = 12,8$). Аналогичная зона отмечается в правых задних отделах тела позвонка Th₄ ($SUV = 13,6$).

По данным УЗИ от 18.08.2021 в мягких тканях шеи отмечаются множественные измененные ЛУ, сливающиеся



Рис. 9. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, пациента М. Первичная опухоль до лечения. Стрелками показаны границы опухоли

Fig. 9. Positron emission tomography/computed tomography of patient M. Primary tumor before treatment. The arrows show the boundaries of the tumor



Рис. 10. Компьютерная томография пациента М. Измененные лимфатические узлы шеи до лечения. Стрелками показаны границы опухоли

Fig. 10. Computed tomography of patient M. Altered cervical lymph nodes before treatment. The arrows show the boundaries of the tumor

в конгломераты (на уровне верхней трети — толщиной справа до 3,6 см и слева — до 3,0 см). Справа определяется муфтообразная инфильтрация вокруг бифуркации и ветвей сонной артерии. Также имеется инфильтрация вокруг нижней челюсти протяженностью до 3,5 см и толщиной до 0,8–1,5 см. Патологически изменены все группы ЛУ шеи: поверхностные, глубокие, надключичные, паратрахеальные и передневерхнего средостения. Помимо

этого, имеется очаг в подчелюстной слюнной железе справа (размерами 1,4 × 0,9 см).

Учитывая распространенность процесса, хороший функциональный статус пациента (0 баллов по шкале Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), с 08.09.2021 г. начата лекарственная терапия 1-й линии в режиме ТРЕх: доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день + цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день + цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в 1-й день (нагрузочная доза), далее — в дозе 250 мг/м² еженедельно) в сочетании с деносумабом. При обследовании после 2 и 4 курсов лечения отмечена нарастающая положительная динамика. Токсических проявлений не наблюдалось, в связи с чем общее количество циклов химиотерапии доведено до 6, далее продолжена поддерживающая терапия цетуксимабом.

Контрольное обследование проведено 22.10.2021 г. По данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием отмечена выраженная положительная динамика по сравнению с данными от 25.08.2021 г. Массивная опухолевая инфильтрация от носоглотки не определяется. На месте ранее массивных инфильтратов наблюдается фиброз. Сохраняются инфильтраты, расположенные на уровне ротоглотки по правой боковой стенке размерами до 11 × 13 мм и в области мягкого и твердого неба слева толщиной до 9 мм. Визуализируются подчелюстные ЛУ слева размерами 8 × 21 мм, справа — 10 мм (ранее по данным МРТ от 25.08.2021 определялись массивные инфильтраты). Лимфатические узлы в верхней трети шеи справа — размером 10 мм, подпаяны к правой околоушной слюнной железе, слева — размером 5 мм (ранее отмечались массивные инфильтраты). Справа в верхней трети шеи визуализируется образование размерами 22 × 16 мм низкого сигнала на Т2-взвешенных изображениях (зона фиброза?). Контуры языка ровные, четкие, участков ограничения диффузии и патологического накопления контрастного вещества не обнаружено.

По данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием от 08.12.2021 сохраняется опухолевый инфильтрат, расположенный на уровне ротоглотки по правой боковой стенке (размерами 11 × 13 мм, протяженностью 33 мм). Опухолевая инфильтрация глотки от носоглотки до гортаноглотки в области мягкого и твердого неба слева при исследованиях не определяется. Подчелюстные ЛУ слева — размерами 8 × 21 мм, справа — 10 мм. Лимфатические узлы в верхней трети шеи справа — размером 10 мм, слева — 5 мм. Справа в верхней трети шеи над бифуркацией сонной артерии визуализируется образование размерами 22 × 16 мм низкого сигнала на Т2-взвешенных изображениях (зона фиброза?). Контуры языка ровные, четкие, участков ограничения диффузии и патологического накопления контрастного вещества не выявлено. В левой верхнечелюстной пазухе наблюдаются единичные кисты размером до 9 мм.

По результатам УЗИ от 19.10.2021 в толще правой слюнной железы определяются гипозоногенные ЛУ

размерами 15×10 мм, под правым углом нижней челюсти — множественные гипозоногенные ЛУ размерами от 9×9 мм до 12×6 мм, в правой подчелюстной области — гипозоногенные ЛУ размерами до 38×18 мм. В правой подчелюстной области визуализируется умеренная инфильтрация клетчатки протяженностью 35 мм и толщиной до 8 мм. В заушной области справа определяются увеличенные гипозоногенные ЛУ размерами 13×10 мм. Отмечается муфтообразное уплотнение клетчатки вокруг бифуркации и ветвей правой сонной артерии. Справа по ходу сосудов шеи по сравнению с данными от 18.08.2021 измененные ЛУ стали изо- и гиперзоногенными (размерами от 10×5 до 12×7 мм). По медиальному краю левой слюнной железы визуализируются ЛУ размерами 5×8 мм. По ходу сосудов шеи слева определяется цепочка умеренно гиперзоногенных ЛУ размерами 19×8 мм. В надключичных зонах, брюшной полости и забрюшинном пространстве очаговых зон не обнаружено.

По данным УЗИ от 08.12.2021 в проекции ротоглотки определяются изменения практически всех стенок пониженной эхогенности. Справа они утолщены (до 4–9 мм) на протяжении 41 мм. На шее (с обеих сторон) от средней до верхней трети и в обеих подчелюстных областях определяются ЛУ размерами 22×16 мм. Пре- и паратрахеально, в надключичных областях, брюшной полости и забрюшинном пространстве очаговая патология не выявлена.

По сравнению с ПЭТ/КТ (частью КТ) от 23.08.2021 при КТ грудной полости от 19.10.2021 отмечается уменьшение размеров верхнего паратрахеального ЛУ. В задних правых отделах позвонка Th_4 определяется очаг остеолитической деструкции размерами $18 \times 11 \times 17$ мм с наличием перелома и снижением высоты тела в задних отделах до 1/3.

По данным ПЭТ/КТ от 02.02.2022 (рис. 11, 12) отмечаются снижение уровня гликолитической активности и уменьшение размеров всех ранее выявленных очагов: в задних верхних яремных ЛУ слева (до 10 мм; $SUV = 12,6$) (ранее конгломерат до 37 мм, $SUV = 18,2$); в затылочном ЛУ слева ($SUV = 7,5$, ранее 14,3); в язычной миндалине справа ($SUV = 10,6$, ранее 17,4). Сохраняется умеренная метаболическая активность ($SUV = 4,0$) по ходу резидуальной ткани в глубоких и поверхностных ЛУ с обеих сторон. Отмечается субтотальный регресс мягкотканного компонента в области нижнего носового хода и заднемедиальной стенки левого верхнечелюстного синуса ($SUV = 3,3$).

Патологической метаболической активности в паренхиме щитовидной железы не выявлено. По нижнему контуру ее левой доли сохраняется округлое образование (вероятнее всего, лимфатический узел) размером 7 мм ($SUV = 5$) (ранее 12 мм, $SUV = 14,3$). Отмечается уменьшение метаболической активности в ЛУ яремной вырезки слева: размер 7 мм, $SUV = 3,1$ (9 мм, $SUV = 9,1$). Наблюдается склерозирование мягкотканного компонен-

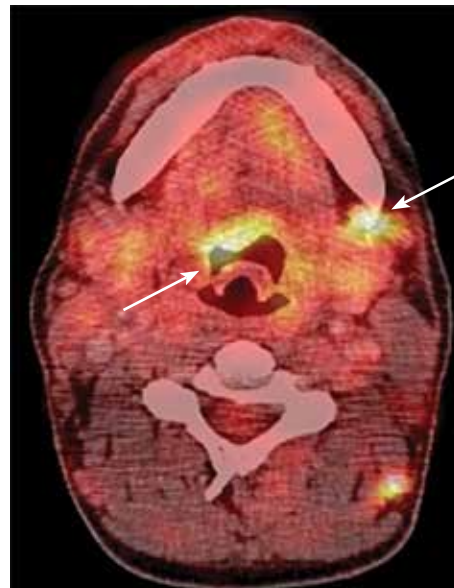


Рис. 11. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела пациента М. Первичная опухоль после 6 курсов химиотерапии в режиме ТРЕх. Стрелками показаны границы опухоли

Fig. 11. Positron emission tomography/computed tomography of patient M. Primary tumor after 6 courses of TPEX. The arrows show the boundaries of the tumor



Рис. 12. Компьютерная томография пациента М. Измененные лимфатические узлы шеи после 6 курсов химиотерапии в режиме ТРЕх. Стрелками показаны границы опухоли

Fig. 12. Computed tomography of patient M. Altered cervical lymph nodes after 6 courses of TPEX. The arrows show the boundaries of the tumor

та зоны выраженной остеолитической деструкции в правых боковых отделах тела, правом поперечном отростке, правой дужке и остистом отростке позвонка C_6 ($SUV = 2,8$, ранее 12,8). Аналогичные изменения определяются

в зоне ранее выявляемой остеолитической перестройки в правых задних отделах тела позвонка Th₄.

Таким образом, применение режима TREx обеспечило достижение в кратчайшие сроки от начала терапии выраженного ответа, позволило провести оптимальное число циклов комбинированного лечения, а также в дальнейшем использовать как иммунные препараты, так и фторпиримидины. Следует оговориться, что при назначении в 1-й линии терапии комбинации препаратов с цетуксимабом мы имеем четкое понимание последующей линии лечения, которая будет представлена иммунотерапевтическим агентом. Данные об этом можно найти в проведенных клинических исследованиях. В первую очередь следует обратиться к подгрупповому анализу рандомизированного клинического исследования CheckMate 141, в котором одна часть пациентов до назначения ниволумаба получала лечение с включением цетуксимаба, а другая — без использования анти-EGFR-агента. Медиана ОПЖ больных, получавших ранее цетуксимаб ($n = 147$, 61,3 %), составила 7,1 мес, что сопоставимо с этим показателем, достигнутым у пациентов, которым ранее не назначался этот препарат (8,2 мес). Также весьма схожими оказались показатели 1-летней выживаемости, независимо от предшествующего применения цетуксимаба: 31,3 и 38,5 % соответственно [19].

Интересные данные были получены нашими французскими коллегами, проанализировавшими медиану ОПЖ пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования и проходивших лечение в 4 исследовательских центрах Франции. В различных международных протоколах больные получали моноиммунотерапию в качестве 1-й ($n = 57$) или 2-й ($n = 135$) линии терапии. Оказалось, что медиана ОПЖ была одинакова, независимо от того, в какой линии использовались иммунные препараты (12,2 мес против 11,6 мес; $p = 0,7$) [20].

На виртуальном конгрессе ASCO, прошедшем в 2020 г., были сообщены результаты анализа использования иммунных препаратов при ПРГШ в 1-й ($n = 107$), 2-й ($n = 200$) и 3-й ($n = 43$) линиях терапии. Эффективность данного вида лечения в отношении медианы ОПЖ оказалась одинаковой при назначении иммунотерапии в 1-й и 2-й линиях (10,4 мес против 10,0 мес) [21]. Интересные данные также были получены при длительном наблюдении за участниками исследования TRExTreme, которым в качестве 2-й линии лечения после одного из режимов с включением цетуксимаба назначали иммунные препараты. Авторы проанализировали показатель 2-летней общей выживаемости, который оказался очень впечатляющим — 78 % [22].

Эффективность же применения комбинации препаратов с включением во 2-й линии терапии цетуксимаба при прогрессировании заболевания не совсем очевидна. Так, в рандомизированном клиническом

исследовании KN048 19,6 % пациентов, которым назначали в 1-й линии монотерапию пембролизумабом, и 13,2 % больных, исходно получавшим комбинированное лечение в режиме PF + пембролизумаб, при прогрессировании заболевания начинали проводить терапию анти-EGFR-агентом. Однако до сих пор данные о продолжительности жизни пациентов этих подгрупп не опубликованы. Более того, было продемонстрировано, что при использовании режимов PF + пембролизумаб и EXTREME в исследовательской группе прогрессирование заболевания наблюдалось в 1,5–2 раза чаще, чем в контрольной, в том числе в популяции пациентов с CPS >20. Среди больных ИТТ-популяции всех больных, получивших лечение, и при CPS ≥ 1 при применении экспериментального и контрольного режимов терапии прогрессирование зафиксировано в 17 и 12 % случаев соответственно, а у пациентов с CPS >20 — в 15 и 8 % случаев соответственно [18]. Эти данные необходимы при выборе схемы лечения для больных с выраженными клиническими симптомами на момент начала терапии.

В настоящее время отсутствуют клинические исследования, результаты которых позволили бы рекомендовать к рутинному использованию те или иные схемы терапии после применения комбинации PF + пембролизумаб. По нашему мнению, следует отдавать предпочтение режимам с включением цетуксимаба. Однако необходимо еще раз подчеркнуть, что максимальную эффективность применения в ранних линиях иммунных препаратов можно ожидать у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1. В качестве примера возможности назначения цетуксимаба после исчерпания эффективности ИКТ приводим следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Ч., 65 лет. Диагноз: рак слизистой ретромаларной области слева III стадии, pT3N0M0. Хирургическое лечение выполнено 03.04.2020 г. В мае 2020 г. отмечено прогрессирование заболевания: метастазы в легких, мягких тканях дна полости рта. Состояние после: 4 курсов PF — отрицательная динамика; иммунотерапии (с ноября 2020 по май 2021 г.) — отрицательная динамика; 4 курсов TREx — отрицательная динамика. Гистологическое заключение: высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак.

Из анамнеза: по поводу рака слизистой ретромаларной области слева (III стадии?, pT3N0M0) в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России 03.04.2020 г. проведено хирургическое удаление опухоли с радиочастотной аблацией и профилактической селективной лимфаденэктомией слева. Морфологическое заключение: высокодифференцированный

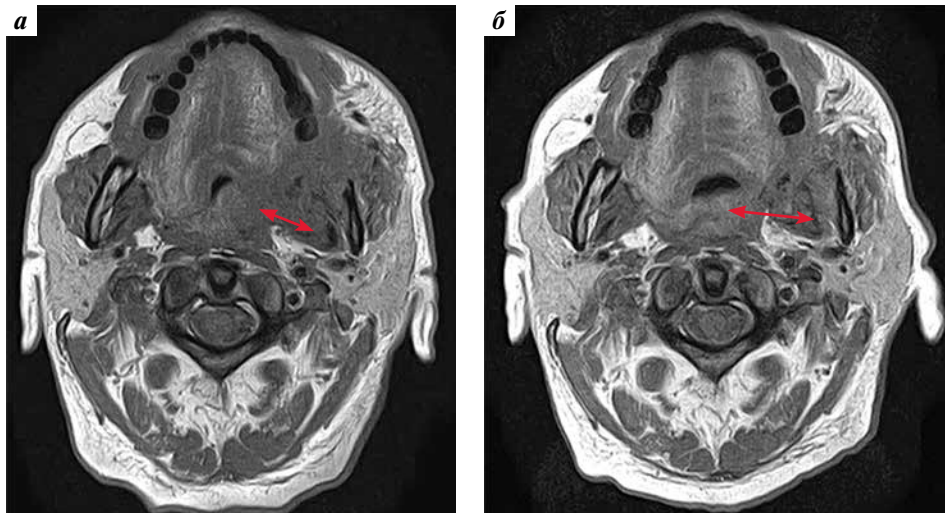


Рис. 13. Магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием пациента Ч.: а — до начала ТРЕх; б — после 4 курсов. Стрелками показаны границы опухоли

Fig. 13. Contrast-enhanced magnetic resonance images of the facial skull of patient Ch.: а — before TPEX initiation; б — after 4 courses of TPEX. The arrows show the boundaries of the tumor

плоскоклеточный ороговевающий рак (в 27 ЛУ метастазов не наблюдается).

В ходе ПЭТ/КТ, выполненной через 1,5 мес после операции (18.05.2020), выявлены немногочисленные метастатические очаги в обоих легких, а также 2 очага гиперфиксации радиофармпрепарата размерами 9×8 мм в мягких тканях на уровне нижней челюсти. По месту жительства проведено 4 курса полихимиотерапии (карбоплатин + 5-фторурацил). При ПЭТ/КТ от 22.10.2020 отмечена отрицательная динамика: увеличение образования мягких тканей дна полости рта до 24×8 мм, поднижнечелюстного ЛУ справа (5 мм). При этом выявлено уменьшение очагов в легких. По месту жительства проведена 2-я линия терапии иммунными препаратами: с 04.11.2020 г. по 25.02.2021 г. выполнено 5 введений ниволумаба (ПЭТ/КТ от 20.03.2021 г. — стабилизация) и с 26.03.2021 г. по 24.05.2021 — дополнительно 4 введения пембролизумаба. По данным ПЭТ/КТ от 25.06.2021 отмечена отрицательная динамика: увеличение образования полости рта до 50×24 мм ($SUV = 18,14$) (ранее $40,23$ мм, $SUV = 14,98$), верхнеяремного ЛУ, а также ЛУ бокового треугольника шеи слева. Ранее определяемые очаги в легких — без фиксации радиофармпрепарата.

По личным обстоятельствам в медицинские учреждения для лечения не обращался до сентября 2021 г. На момент консультации в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России по данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием от 02.09.2021 (рис. 13а): в области ретро-мандилярного треугольника слева визуализируется опухолевый инфильтрат размерами $66 \times 39 \times 70$ мм, который достигает большого крыла клиновидной кости без убедитель-

тельных признаков ее деструкции. Каудальный полюс инфильтрата расположен в подчелюстной области слева, имеются признаки частичной инфильтрации дна полости рта и клетчатки с тотальным вовлечением подчелюстной слюнной железы. Основной массив опухоли располагается в полости рта и ротоглотки с признаками вовлечения медиальной крыловидной мышцы, угла, ветви и тела нижней челюсти с распространением в щечно-десневой карман, тотальным вовлечением жевательной и щечной мышц и инфильтрацией клетчатки щеки. Просвет рото- и носоглотки деформирован. Визуализируется левый парафарингеальный лимфатический узел размером 4 мм, ЛУ по ходу магистральных сосудов размерами до 11 мм справа и до 8 мм слева. Отмечается локальное прилегание наружной сонной артерии к инфильтрату по его заднему контуру.

По данным УЗИ ЛУ шеи от 02.09.2021 слева в подчелюстной области определяется гипоехогенное образование с неровными нечеткими контурами размерами $38 \times 19 \times 26$ мм. Образование прилежит к поверхности нижней челюсти, есть признаки нарушения ее целостности. Выше и ниже челюсти визуализируется его вторая часть (размерами $30 \times 19 \times 36$ мм). Латеральнее отмечаются ЛУ размерами 10×7 мм, справа в подчелюстной области и по ходу сосудов — ЛУ размерами 10×6 мм.

Учитывая распространенность процесса, ранее использованные режимы лечения и время, прошедшее после завершения препаратов платины, 09.09.2021 начата терапия по схеме ТРЕх (доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в 1-й день + цисплатин в дозе 75 мг/м^2 в 1-й день + цетуксимаб в дозе 400 мг/м^2 в 1-й день (нагрузочная доза), далее — в дозе 250 мг/м^2 еженедельно).

В ходе МРТ, проведенной после 2 курсов лечения (07.10.2021), зафиксирована стабилизация процесса.

Лечение продолжено в прежнем режиме. Однако после проведения дополнительных 2 курсов зафиксировано прогрессирование заболевания. По данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием от 02.12.2021 (рис. 13б) отмечается увеличение размеров опухоли ретроалтарного треугольника слева до 40×45 мм (ранее 30×35 мм), общие линейные размеры инфильтрата — 66×40 мм, протяженность до 80 мм (ранее 70 мм). Отмечается увеличение латерального околоушного ЛУ слева до 9×13 мм (ранее 8 мм), левого ретрофарингеального ЛУ до 8×8 мм (ранее 4 мм).

По данным КТ органов грудной полости от 02.12.2021 и УЗИ брюшной полости от 02.12.2021 выявлены немногочисленные очаги фиброза в легких, в остальном — без очаговых зон.

Обсуждение

Таким образом, до получения убедительных данных об отсутствии уменьшения эффективности цетуксимаба после использования ИКТ, как минимум для пациентов с неизвестным или невысоким уровнем экспрессии PD-L1, применение в 1-й линии терапии схем с включением цетуксимаба и переход в последующем на иммунотерапию имеют большую доказательную базу по сравнению с альтернативной последовательностью применения моноклональных антител.

В случае незначительных клинических проявлений заболевания, когда нет необходимости достижения быстрого объективного ответа, прежде всего нужно обеспечить контроль над опухолью и сохранить качество жизни пациента, используя менее токсичные варианты лечения. Лечение больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (CPS >20) должно быть начато с монотерапии пембролизумабом, а при дальнейшем прогрессировании и сохранном функциональном статусе пациентам нужно применять режимы платиносодержащей химиотерапии в сочетании с цетуксимабом. Использование в 1-й линии монотерапии пембролизумаба обеспечивает в этой подгруппе медиану ОПЖ в 15 мес. Применение комбинации пембролизумаба с платиновым дуплетом у больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 не увеличивает этот показатель (14,9 мес против 14,7 мес), но ожидаемо усиливает токсические проявления.

Необходимо еще раз обратить внимание на то, что перед назначением монотерапии пембролизумабом следует очень тщательно оценить стабильность состояния пациента, поскольку в течение первых 6 мес при применении режима монотерапии наблюдается больший риск прогрессирования заболевания, чем при назначении комбинированного лечения (в том числе с включением цетуксимаба). Медиана ВВП при CPS >20 в случаях использования монотерапии пембролизумабом, комбинации PF + пембролизумаб и режима EXTREME составила 3,4; 5,8 и 5,0–5,2 мес соответственно.

Еще один аспект, на который необходимо обратить внимание, касается эффективности монотерапии пембролизумабом при различной распространенности процесса. Так, оказалось, что у пациентов, у которых выявлен только рецидив заболевания и не было метастатического поражения в сочетании с рецидивом или без него, при использовании иммунного препарата в 1-й линии лечения показатели общей выживаемости были ниже (при применении пембролизумаба — 11,5 мес, режима EXTREME — 12,1 мес), а медиана ВВП почти в 2,5 раза меньше (2,6 и 6,3 мес соответственно).

При планировании долгосрочной лечебной стратегии необходимо учитывать имеющиеся данные для выбора обоснованной последовательности использования различных лечебных режимов при прогрессировании ПРГШ. После применения пембролизумаба (как в моно-, так и в комбинированных режимах) могут быть использованы схемы на основе цетуксимаба. В этой ситуации следует учитывать конкретный вариант 1-й линии. Пациентам, получившим монотерапию пембролизумабом и имеющим хороший функциональный статус, должен быть предложен платиносодержащий режим, например EXTREME или TPEX. А в случае, если в 1-ю линию терапии входила комбинация PF + пембролизумаб, во 2-й линии, несмотря на функциональный статус, больным могут быть назначены только варианты монотерапии таксановыми производными, метотрексатом или цетуксимабом. При этом очень важно включать в схему лечения цетуксимаб.

Ретроспективный анализ данных 4 французских центров, представленный в 2018 и 2019 г., показал, что ЧОО 2-й линии терапии после ИКТ (1-я линия лечения) составила 53 % при добавлении к цитостатикам цетуксимаба, что было достоверно выше эффективности схем без его использования — 25 % ($p = 0,024$) [23]. Авторы собрали сведения о пациентах, получавших лечение с 2014 по 2018 г. У 82 больных в одной из линий использовалась моноиммунотерапия (45 % случаев) или комбинированный режим с цитостатиками (55 % случаев). Медиана предшествующего числа линий до использования иммунного препарата составила 2 (от 1 до 6). При прогрессировании заболевания назначались цитостатики или цитостатики в сочетании с цетуксимабом. Конечно, количество больных невелико, но результаты представляются весьма убедительными.

Следующая популяция, требующая отдельного обсуждения, — пациенты без экспрессии PD-L1 (CPS <1). С точки зрения европейских рекомендаций, для них последовательность терапии представляется довольно очевидной. Лечение целесообразно начинать с цетуксимабсодержащих режимов, а в дальнейшем при прогрессировании заболевания переходить на моноиммунотерапию [24]. Сравнение режимов монотерапии пембролизумабом и EXTREME в качестве инициального лечения

убедительно продемонстрировало преимущество последнего как в отношении ЧОО (4,5 % против 42,2 %), медианы ВБП (2,1 мес против 6,2 мес), так и самое главное — медианы ОПЖ (7,9 мес против 11,3 мес).

Использование комбинированного режима (пембролизумаб + цитостатики) позволяет достичь у таких пациентов показателей, формально сопоставимых с аналогичными показателями при применении режима EXTREME: ЧОО — 30,8 % против 39,5 %, медианы ВБП — 4,7 мес против 6,2 мес (ОР 1,21; $p = 0,79$), ОПЖ — 11,3 мес против 10,7 мес (ОР 1,46; $p = 0,95$). Однако следует отметить, пусть и не достигшие статистической достоверности, но высокие показатели ЧОО и медианы ВБП при назначении режима EXTREME, что является преимуществом для пациентов, имеющих большую опухолевую массу.

Самую сложную для определения оптимальной последовательности лечебных опций группу составляют больные с промежуточным уровнем экспрессии PD-L1 (с CPS от 1 до 20). С какого режима целесообразно начинать лечение в этом случае и на что переключаться в последующем при прогрессировании заболевания? Насколько эффективность терапии ПРГШ в группе пациентов с CPS ≥ 1 определяется результативностью лечения в популяции с CPS ≥ 20 ? Согласно данным исследования KN048, режим EXTREME демонстрирует стабильные показатели эффективности независимо от уровня экспрессии PD-L1. В популяции больных с промежуточным уровнем экспрессии этого лиганда при применении режима EXTREME по сравнению с монотерапией пембролизумабом и комбинацией PF + пембролизумаб наблюдались более высокие показатели ЧОО (33,6–33,8; 14,5 и 29,3 % соответственно), аналогичные и лучшие показатели медианы ВБП (4,9; 2,2 и 4,9 мес соответственно) и примерно одинаковые значения медианы ОПЖ (9,9–10,1; 10,8 и 12,7 мес соответственно). Также для принятия обоснованного решения о наиболее предпочтительной схеме терапии нам не хватает всего объема данных, полученных в ходе исследования KN048. К настоящему времени авторы представили результаты, в том числе по ВБП2 (на последующей линии терапии, после режима, применяемого в исследовании). Однако не опубликованы данные анализа самой дискуссионной группы больных — с CPS от 1 до 20.

Особенно важны показатели по ВБП2 пациентов, получавших последовательно лечение по схеме EXTREME и ИКТ (17 % случаев). Таким образом, для больных с промежуточным уровнем экспрессии PD-L1 следует учитывать опухолевую нагрузку, потребность в быстром ответе на лечение и риск прогрессирования заболевания в первые месяцы терапии. К сожалению, до настоящего времени не представлены данные рандомизированного клинического исследования KN048 и о количестве больных с прогрессированием заболева-

ния, а они могли бы объяснить разницу в количестве участников, получивших последующую линию терапии. Среди тех, кто начинал лечение с комбинации цитостатиков с пембролизумабом, их оказалось на 12 % меньше по сравнению с теми, кто исходно получал режим EXTREME (41 % против 53 %).

На основе изложенных выше данных можно заключить, что при выборе режима 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельным/метастатическим ПРГШ необходимо учитывать характеристики заболевания и основные цели лечения, исходя из поставленных задач планировать стратегию последовательного лечения. Также следует помнить о том, что высокий уровень CPS является предиктором большой эффективности режимов на основе пембролизумаба. При необходимости достижения максимального и быстрого ответа можно использовать схемы на основе цетуксимаба, которые демонстрируют хорошие устойчивые результаты во всех подгруппах больных. На сегодняшний день у нас пока недостаточно данных о наиболее эффективном режиме 2-й линии терапии после использования в начале лечения ИКТ.

Для оценки дальнейших перспектив лечения больных рецидивным и/или метастатическим ПРГШ с учетом высокой эффективности моноклональных антител разных групп (анти-EGFR и анти-PD1) необходимо упомянуть об исследовании 2-й фазы, представленном в 2021 г. в журнале The Lancet Oncology [25]. Авторы изучили эффективность применения комбинации пембролизумаба и цетуксимаба у 33 пациентов с платино-резистентным ПРГШ или противопоказаниями к использованию препаратов платины, которые получали исследуемый режим терапии с марта 2017 г. по июль 2019 г. Основная цель исследования — оценить ЧОО к 6 мес лечения. Частота объективного ответа (во всех случаях достигнут частичный ответ) составила 45 %. В 15 % случаев наблюдалась стабилизация процесса. Очень впечатляющей оказалась длительность достигнутого ответа на лечение: ее медиана составила 13,1 мес (6,5 мес — не достигнута). Также интересен тот факт, что у 1 из 15 больных, к 6 мес достигших частичного ответа, при дальнейшем наблюдении (к 8,2 мес) был зафиксирован полный ответ на проводимое лечение. Кроме того, авторы отметили, что у пациентов с ВПЧ-положительными опухолями ЧОО была ниже, чем у пациентов с ВПЧ-отрицательными новообразованиями (25 % против 57 %), хотя за счет небольшого числа больных разница этих показателей не имела статистической достоверности ($p = 0,18$). В проведенном исследовании не было отмечено взаимосвязи эффективности лечения и уровня CPS ($p = 0,8$).

При увеличении сроков наблюдения удалось также оценить показатели выживаемости. Медиана ВБП составила 6,5 мес, ОПЖ — 18,4 мес. Не было зафиксировано взаимосвязи этих показателей ни с уровнем

экспрессии PD-L1, ни с наличием ВПЧ-инфекции. Изученная комбинация имела приемлемый профиль токсичности, нежелательные реакции III степени были представлены мукозитом (9 %), кожными реакциями, гипомегниемией и колитом (6 %). Реакция IV степени (сепсис) наблюдалась у 1 пациента. Отменить лечение в связи с токсическими проявлениями пришлось в 15 % случаев.

Таким образом, комбинация пембролизумаба и цетуксимаба продемонстрировала высокую эффективность при лечении пациентов с нерезектабельным и/или метастатическим ПРГШ и требует дальнейшего изучения.

Заключение

На основании анализа доступных клинических исследований, а также опыта, накопленного в реальной

практике, можно заключить, что, выбирая режим 1-й линии терапии, нужно учитывать характеристики болезни и основные цели лечения, а также, исходя из поставленных задач, планировать стратегию последовательного лечения. Важно помнить о том, что высокий уровень CPS является предиктором эффективности режимов на основе пембролизумаба, однако в случае необходимости достижения максимального и быстрого ответа режимы с включением цетуксимаба демонстрируют устойчивые высокие результаты во всех подгруппах больных. Кроме того, на сегодняшний день у нас пока недостаточно данных о наиболее эффективном режиме 2-й линии терапии после использования на старте лечения ИКТ, что позволяет рассматривать цетуксимабсодержащие схемы лечения как максимально приоритетные, позволяющие выстроить стратегию последующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Patterson R.H., Fischman V.G., Wasserman I. et al. Global burden of head and neck cancer: economic consequences, health, and the role of surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(3):296–303. DOI: 10.1177/0194599819897265.
- Joshi P., Dutta S., Chaturvedi P. et al. Head and neck cancers in developing countries. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(2):e0009. DOI: 10.5041/RMMJ.10143.
- Fagan J.J. Semon Lecture, Royal Society of Medicine: laryngectomy practice based on personal research. *J Laryngol Otol* 2021;135(7):E3. DOI: 10.1017/S0022215121001511.
- Fagan J.J., Zafereo M., Aswani J. et al. Head and neck surgical subspecialty training in Africa: sustainable models to improve cancer care in developing countries. *Head Neck* 2017;39(3):605–11. DOI: 10.1002/hed.24591.
- Kiong K.L., Guo T., Yao C.M.K.L. et al. Changing practice patterns in head and neck oncologic surgery in the early COVID-19 era. *Head Neck* 2020;42(6):1179–86. DOI: 10.1002/hed.26202.
- Patil V.M., Srikanth A., Noronha V. et al. The pattern of care in head-and-neck cancer: comparison between before and during the COVID-19 pandemic. *Cancer Res Stat Treat* 2020;3(Suppl S1):7–12.
- NCCN Guidelines Version 1.2021 Head and Neck Cancers. Available at: www.nccn.org.
- Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3.
- Cohen E.E.W., Soulières D., Le Tourneau C. et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
- Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.
- Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
- Szturcz P., Vermorken J.B. Translating KEYNOTE-048 into practice recommendations for head and neck cancer. *Ann Transl Med* 2020;8(15):975. DOI: 10.21037/atm.2020.03.164.
- Szturcz P., Wouters K., Kiyota N. et al. Cisplatin Eligibility Issues and Alternative Regimens in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Front Oncol* 2019;9:464. DOI: 10.3389/fonc.2019.00464.
- Argiris A., Harrington K.J., Tahara M. et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2017;7:72. DOI: 10.3389/fonc.2017.00072.
- Tahara M., Doi I., Murata T. et al. Re-challenge of platinum-based chemotherapy for platinum-refractory patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: claims data analysis in Japan. *JHEOR* 2020;7(1):43–51. DOI: 10.36469/jheor.2020.12853.
- Guigay J., Tahara M., Licitra L. et al. The evolving role of taxanes in combination with cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: evidence, advantages, and future directions. *Front Oncol* 2019;9:668. DOI: 10.3389/fonc.2019.00668.
- Guigay J., Fayette J., Mesia R. et al. TPExtreme randomized trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatments in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2020;38(15):6507. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6507.
- Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
- Ferris R., Licitra L., Fayette J. et al. Nivolumab in patients with recurrent

- or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety in checkmate 141 by prior cetuximab use. Clin Cancer Res 2019;25(17):5221–30. DOI: 10.1158/1078-0432.
20. Even C., Torossian N., Ibrahim T. et al. First line versus second line immunotherapy in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 2019;30(suppl_5):v449–74. DOI: 10.1093/annonc/mdz252.
21. Dietz A., Welslau M., Hahn D. et al. Real-world outcomes from an observational study with nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in Germany. J Clin Oncol 2020;38(15).
22. Guigay J., Aupérin A., Fayette J. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin *versus* platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicenter, open-label, randomized, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22(4):463–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5.
23. Saleh K., Daste A., Martin N. et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 2019;121:123–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.026.
24. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment Report, Keytruda, October 2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
25. Sacco A.G., Chen R., Worden F.P. et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomized, multicenter, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22(6):883–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4.

Вклад авторов

Л.В. Болотина: написание текста статьи, разработка лечебной тактики, анализ полученных данных;
Т.В. Устинова, Т.И. Дешкина: проведение лечения, получение данных для анализа;
П.В. Голубев, Н.Н. Любавина: подготовка иллюстративного материала;
А.А. Феденко, А.Д. Каприн: научное консультирование.

Authors' contribution

L.V. Bolotina: article writing, development of therapeutic tactics, analysis of the data obtained;
T.V. Ustinova, T.I. Dushkina: treatment, obtaining data for analysis;
P.V. Golubev, N.N. Lyubavina: preparation of illustrative material;
A.A. Fedenko, A.D. Kaprin: scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
Т.В. Устинова / T.V. Ustinova: <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>
Т.И. Дешкина / T.I. Dushkina: <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>
П.В. Голубев / P.V. Golubev: <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0353-4472-5600>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.02.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

Article submitted: 14.02.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-53-64



Метастатическое поражение хориоидеи на фоне полихимиотерапии

Ю.Н. Юсеф, А.С. Стоюхина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»; Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б

Контакты: Алевтина Сергеевна Стоюхина a.stoyukhina@yandex.ru

Введение. Частота возникновения внутриглазных метастазов составляет 64–67 % всех метастатических опухолей органа зрения, при этом преимущественно поражается хориоидея (88,0–90,7 % случаев). В подавляющем большинстве случаев метастазы локализуются в центральных отделах глазного дна (в 80 % случаев между экватором и макулярной зоной) и, как правило, характеризуются быстрым ростом и усугублением симптомов. В литературе практически отсутствуют сведения о «поведении» метастазов в хориоидеи на фоне проводимой полихимиотерапии.

Цель исследования – проанализировать характер изменений метастатического поражения хориоидеи по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) по окончании полихимиотерапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 3 пациентки с метастазами в хориоидею. Две из них однократно обследованы после полихимиотерапии, а 1 – в динамике до и после окончания полихимиотерапии.

Результаты. Во всех случаях отмечены уменьшение толщины хориоидального комплекса, «уплотнение» его структуры, нарушение визуализации хориокапилляров в зоне локализации метастазов в хориоидею, выявленных в ходе ОКТ после полихимиотерапии, что следует расценивать как доказательство замещения метастатического очага рубцом. В ходе ОКТ-ангиографии в зоне проекции внутренних слоев хориоидеи обнаружена ишемизация. Это свидетельствует о выраженных сосудистых расстройствах. Выявленные признаки формирования сосудистых коллатералей на уровне слоя хориокапилляров говорят о компенсаторной реакции организма.

Заключение. Описанные выше ОКТ-признаки хориоидальных метастазов и их замещение рубцовой (или фиброзной) тканью можно использовать не только для уточненной диагностики хориоидальных, в том числе скрытых, метастазов, но и для оценки проводимого лечения.

Ключевые слова: метастатическое поражение хориоидеи, оптическая когерентная томография, полихимиотерапия

Для цитирования: Юсеф Ю.Н., Стоюхина А.С. Метастатическое поражение хориоидеи на фоне полихимиотерапии. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):53–64. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-53-64.

Metastatic lesion of the choroid against the background of polychemotherapy

Yu. N. Yusef, A. S. Stoyukhina

Scientific Research Institute of Eye Diseases; Bld. A, B, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia

Contacts: Alevtina Sergeevna Stoyukhina a.stoyukhina@yandex.ru

Introduction. The frequency of intraocular metastases is 64–67 % of all metastatic tumors of eye, with the choroid being mainly affected (88–90.7 %). In the majority of cases, metastases are localized in the central regions of the fundus (in 80 % between the equator and the macular zone) and, are characterized by rapid growth and rapid symptoms increase. There is practically no information in the literature about choroidal metastases follow-up during polychemotherapy.

The study objective – to analyze changes in the optical coherence tomography (OCT) of the choriodeal metastatic lesion at the end of polychemotherapy.

Materials and methods. Three patients with choroidal metastases were under observation. Two of them were examined once after polychemotherapy. One patient was examined in dynamics before and after the end of polychemotherapy.

Results. In all cases, there was a decrease in the thickness of the choroidal complex, compaction of its structure, impaired visualization of the choriocapillaries in the area of metastases localization in the choroid, detected by OCT after polychemotherapy, which should be regarded as evidence of the replacement of the metastatic focus with a scar. Optical coherence tomography – angiography indicates the appearance of ishimization in the projection of the inner choroid

layers, which is evidence of pronounced vascular disorders. We believe that the signs of vascular collateral formation at the level of the choriocapillary layer revealed by OCT-angiography indicate a compensatory reaction of the body.

Key words: choroidal metastasis, optical coherence tomography, polychemotherapy

For citation: Yusef Yu.N., Stoyukhina A.S. Metastatic lesion of the choroid against the background of polychemotherapy. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(1):53–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-53-64.

Введение

Частота возникновения внутриглазных метастазов составляет 64–67 % всех метастатических опухолей органа зрения, при этом преимущественно поражается хориоидея (в 88,0–90,7 % случаев), реже – радужка (в 7,3–9,0 % случаев) и цилиарное тело (в 2 % случаев) [1–4]. К моменту выявления внутриглазных метастазов у 66–97 % пациентов наблюдается диссеминация опухолевого процесса [4, 5]. В хориоидею в 23–30 % случаев метастазы имеют мультифокальный рост. Чаще всего это происходит при раке молочной железы [1, 6, 7]. Билатеральное поражение выявляется у 1/3 онкологических больных [2, 4, 7, 8], бинокулярное развитие метастазов чаще всего встречается при раке молочной железы [1, 6].

В подавляющем большинстве случаев метастазы локализуются в центральных отделах глазного дна (в 80 % случаев между экватором и макулярной зоной) и, как правило, характеризуются быстрым ростом и усугублением симптомов. При этом первоначально наблюдаются такие зрительные нарушения, как метаморфопсии, нечеткость зрения, затем снижается острота зрения и сужается поле зрения, что обусловлено в основном накоплением субретинальной жидкости, отеком и отслойкой сетчатки [2]. По данным литературы, метастазы в хориоидею, расположенные эксцентрично, в 10–20 % случаев выявляют при офтальмоскопии [3, 9]. Сведений о «поведении» метастазов в хориоидею на фоне проводимой полихимиотерапии (ПХТ) нет.

Цель исследования – проанализировать характер изменений метастатического поражения хориоидеи по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) по окончании ПХТ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 3 пациентки с метастазами в хориоидею. Две из них обследованы однократно после ПХТ, а 1 – в динамике до и после нее. Помимо офтальмоскопии и фоторегистрации на фундус-камере FF 450 Plus (Carl Zeiss, Германия) больным проведены ОКТ и ОКТ-ангиография (ОКТ-А) (OCT Spectralis-2, Heidelberg Engineering, Германия).

Результаты

В связи с небольшим числом наблюдений мы решили описать подробно каждый клинический случай.

Клинический случай 1

Пациентка К., 64 лет, через 1,5 года после правосторонней мастэктомии с последующей химио- и лучевой терапией заметила снижение зрения правого глаза до 0,6 н/к. При офтальмологическом обследовании обнаружено билатеральное многофокусное поражение хориоидеи. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выявило только крупные метастатические очаги, расположенные в центральных отделах глазного дна с захватом макулярной зоны правого и левого глаза. На момент обнаружения метастатического поражения хориоидеи наблюдались и внутрикожные метастазы.

Через 3 мес после завершения ПХТ (4 курса доцетаксела, 1 курс эрибулина и бевацезумаба) и гормонотерапии (тамоксифен в течение 9 мес, анастрозол в течение 1 мес, летрозол в течение 1 года) отмечена положительная динамика: максимальная острота зрения (МОЗ) правого глаза повысилась с 0,6 до 0,8, левого – с 0,7 до 0,9, а проминенция очагов уменьшилась с 2,42 до 1,42 мм и с 1,53 до 1,1 мм соответственно.

В правом глазу выявленный при УЗИ метастатический очаг располагался юкстапапиллярно снизу (рис. 1а). При ОКТ, выполненной после лечения, в центральной части очага (по ходу сосудистой аркады) визуализирована зона гиперрефлективных изменений в хориоидею с выраженным нарушением ее структуры, а в надлежащей сетчатке – гиперрефлективные депозиты на уровне ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и нарушение дифференцировки внутренних слоев сетчатки. По краям очага обнаружены расширение хориоидального комплекса с изменением его структуры, нарушение визуализации хориоидальных сосудов, а в зоне большего расширения хориоидеи – атрофия наружных слоев сетчатки (рис. 1б).

В левом глазу больший метастатический очаг располагался парафовеолярно снизу (рис. 2а). При проведении ОКТ в зоне очага выявлено изменение структуры хориоидеи без расширения хориоидального комплекса с изменениями в надлежащем РПЭ (рис. 2б). «Малые» очаги также характеризовались незначительным расширением хориоидального комплекса, а также гиперрефлективным изменением структуры хориоидеи, депозитами в надлежащем РПЭ и нарушением дифференцировки слоев сетчатки (рис. 3).

При проведении ОКТ-А в макулярной зоне выявлено ослабление сосудистого рисунка на уровне хориокапилляров при сохранении ретинального сосудистого рисунка (рис. 4). Парамакулярно в метастатических очагах

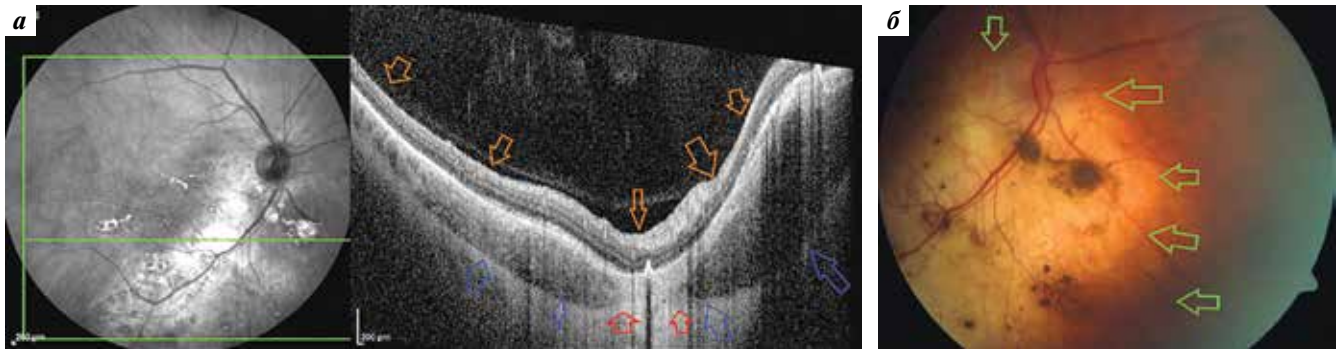


Рис. 1. Фотография глазного дна правого глаза (а) и оптическая когерентная томография (горизонтальный срез через очаг) (б) пациентки К., 64 лет. Красными стрелками обозначены истончение и уплотнение хориоидального комплекса (рубец), синими — расширение измененной хориоидеи в прилегающих зонах, оранжевыми — зона изменений во внутренних слоях сетчатки, зелеными — границы метастатического очага

Fig. 1. Right eye fundus photo (a) and optical coherence tomography horizontal (scan through the lesion) (b), patient K., 64 years old. Red arrows indicate thinning and thickening of the choroidal complex (scar), blue — expansion of the altered choroid in the adjacent zones, orange — the zone of changes in the inner retinal layers, green — the boundaries of the metastatic lesion

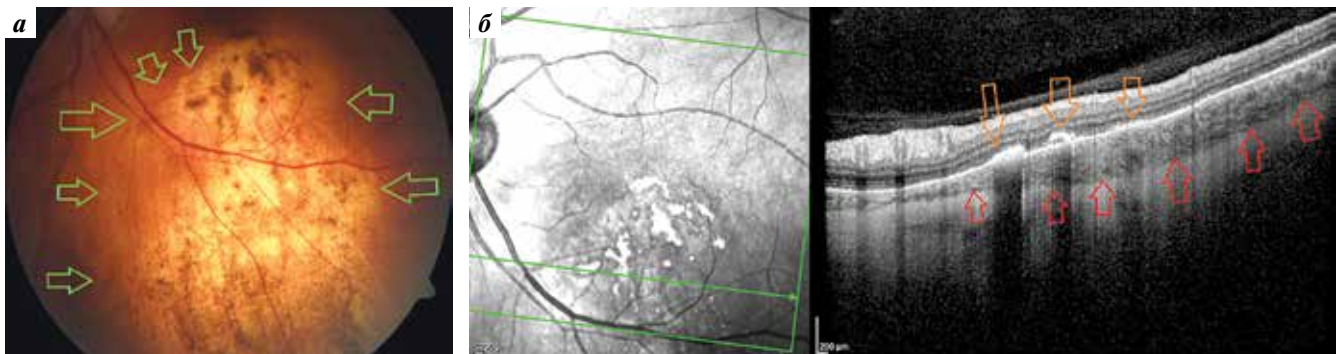


Рис. 2. Фотография глазного дна левого глаза (а) и оптическая когерентная томография (горизонтальный срез через очаг) (б) пациентки К., 64 лет. Красными стрелками обозначено уплотнение хориоидального комплекса (рубец), оранжевыми — зона изменений во внутренних слоях сетчатки, зелеными — границы метастатического очага

Fig. 2. Left eye fundus photo (a) and optical coherence tomography horizontal scan through the lesion (b) patient K., 64 years old. Red arrows indicate thickening of the choroidal complex (scar), orange — the zone of changes in the inner retinal layers, green — the borders of the metastatic lesion

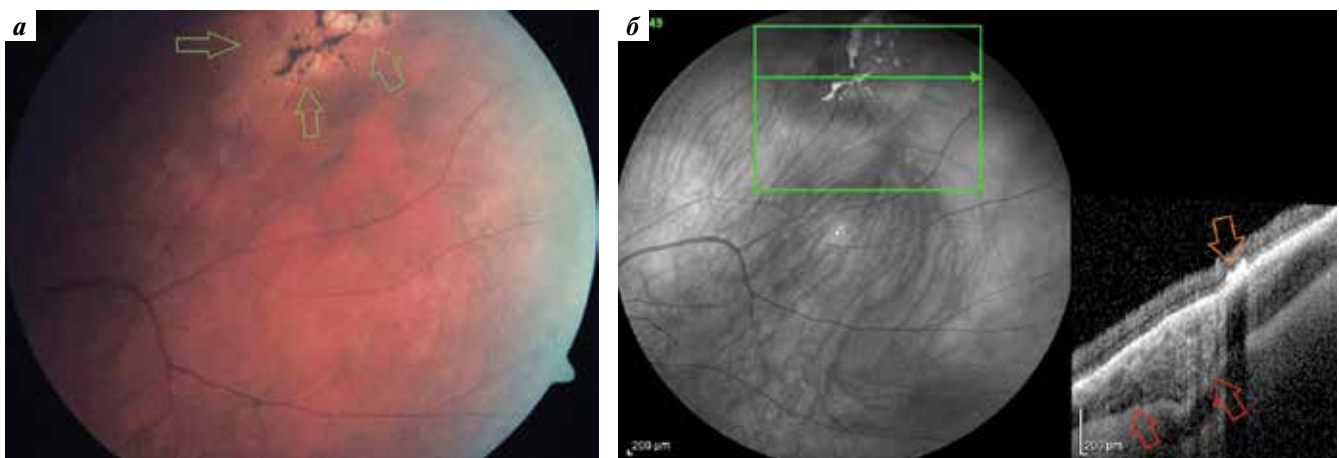


Рис. 3. Фотография глазного дна правого глаза (а) и оптическая когерентная томография (горизонтальный срез через «малый» очаг) (б) пациентки К., 64 лет. Красными стрелками обозначено уплотнение хориоидального комплекса (формирующийся рубец), оранжевыми — зона изменений во внутренних слоях сетчатки, зелеными — границы метастатического очага

Fig. 3. Right eye fundus photo (a) and optical coherence tomography (horizontal scan through the “small” lesion) (b) patient K., 64 years old. Red arrows indicate thickening of the choroidal complex (scar formation), orange — the zone of changes in the inner retinal layers, green — the boundaries of the metastatic lesion

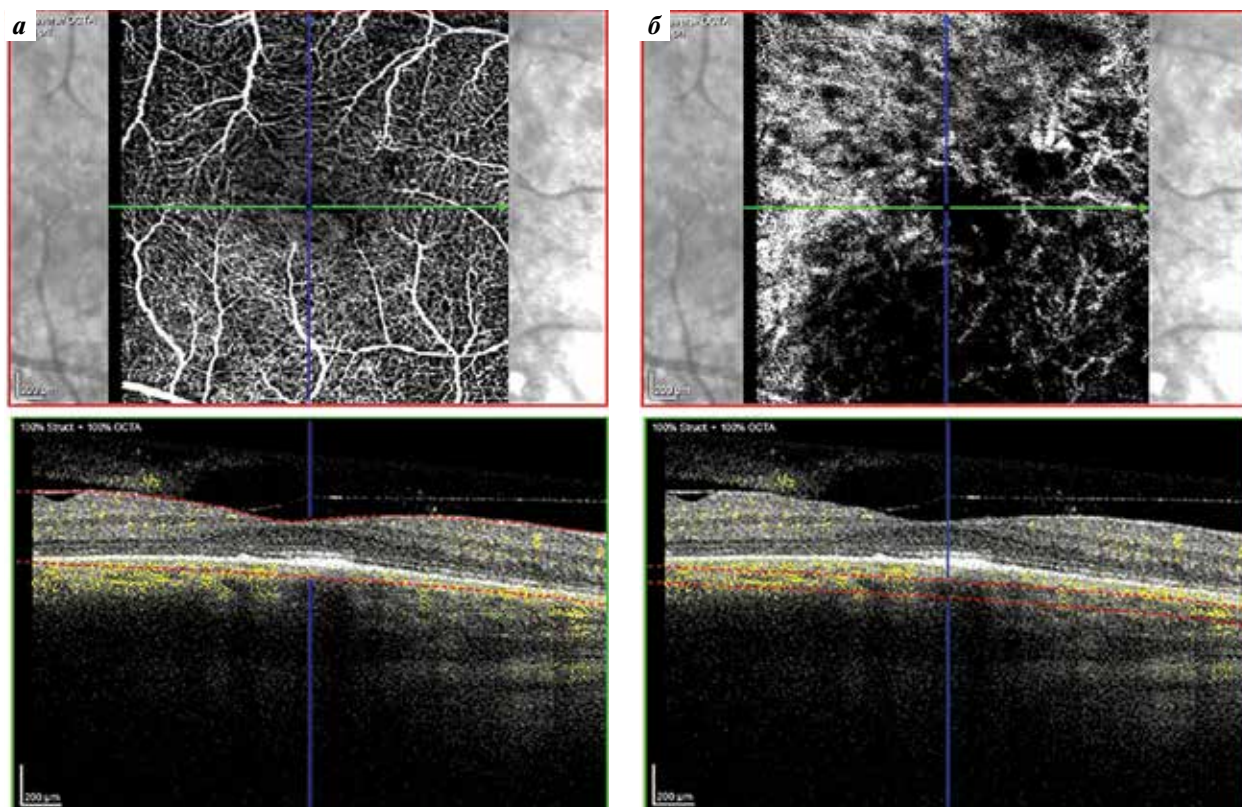


Рис. 4. Оптическая когерентная томография—ангиография макулярной зоны правого глаза пациентки К., 64 лет. Сегментация на уровне сетчатки (а) и проекции хориокапиллярного слоя (б)

Fig. 4. Optical coherence tomography—angiography of the right eye macular zone of patient K., 64 years old. Segmentation at the level of the retina (a) and projection of the choriocapillary layer (b)

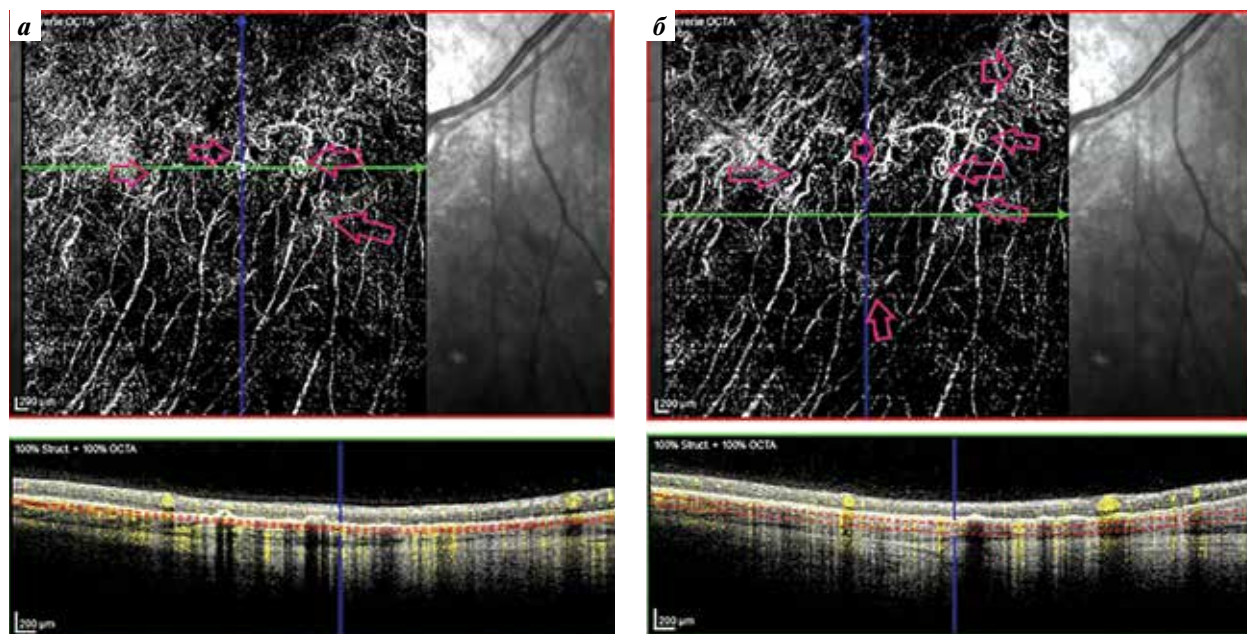


Рис. 5. Оптическая когерентная томография—ангиография зоны метастатического поражения хориоидеи правого глаза пациентки К., 64 лет. Сегментация на уровне проекции хориокапиллярного слоя (а) и средних слоев хориоидеи (б). Стрелками обозначены «сосудистые клубки»

Fig. 5. Optical coherence tomography—angiography of the zone of metastatic lesion of the choroid of the right eye of patient K., 64 years old. Segmentation at the level of projection of the choriocapillary (a) and middle layers of the choroid (b). Arrows indicate “vascular tangles”

обнаружено обеднение хориоидального сосудистого рисунка (преимущественно прямолинейный ход сосудов), а также участки формирования «сосудистых клубков», что можно расценить как признак развития сосудистых коллатералей (рис. 5).

Выявленные отклонения свидетельствуют о повреждении хориоидеи, нарушении питания надлежащей сетчатки, что проявляется изменениями РПЭ и структурными изменениями наружных слоев сетчатки. Повреждение хориоидеи в зоне локализации метастаза подтверждается данными ОКТ-А (наблюдаются зоны отсутствия перфузии и признаки формирования коллатералей по краю).

Клинический случай 2

Пациентка К., 49 лет, через 2 года после неoadъювантной химиотерапии (4 курса доксорубицина и циклофосфана, 4 курса доцетаксела) и 1,5 года после правосторонней мастэктомии с последующей химиотерапией (9 курсов доцетаксела и винорелбина, 5 курсов генцитабина и капецитабина, 5 курсов эрибулина, 5 курсов паклитаксела и бевацизумаба) заметила снижение зрения левого глаза до 0,02 н/к.

На момент выявления метастатического поражения хориоидеи наблюдалась генерализация основного заболевания — метастатическое поражение надключичных лимфатических узлов справа, внутригрудных лимфатических узлов, внутрикожные метастазы. Через 1 мес после завершения ПХТ по данным УЗИ было отмечено повышение МОЗ (с 0,02 до 0,16 н/к) и полный регресс очага (исходно $2,32 \times 14,1$ мм), однако сохранялась распространенная отслойка сетчатки.

По данным ОКТ на всем протяжении очага выявлено изменение структуры хориоидального комплекса. Его рефлективность оказалась несколько ниже рефлективности склеры и содержала немногочисленные гипорефлективные полости, напоминающие по виду нормальный сосудистый рисунок хориоидеи. В надлежащей сетчатке выявлены множественные гиперрефлективные депозиты на уровне ее наружных слоев и РПЭ. В темпоральной части очага обнаружена протяженная отслойка нейроэпителия снизу, в верхней части сменяющаяся зоной умеренно гиперрефлективных изменений на уровне наружных слоев сетчатки. Субфовеолярно визуализирована субретинальная «щель», являющаяся признаком наличия персистирующей субретинальной жидкости, богатой клеточным содержимым [10] (рис. 6). При проведении ОКТ-А выявлены изменения, аналогичные описанным в клиническом случае 1 (рис. 7, 8).

В данном случае усиление рефлективности хориоидеи свидетельствует об увеличении ее плотности, что может быть признаком формирования рубца на месте метастаза (как результат ПХТ). Присутствие персистирующей субретинальной жидкости можно объяснить наличием очагов ишемизации в результате нарушения

кровоснабжения в подлежащей хориоидеи, что подтверждается результатами ОКТ-А.

Клинический случай 3

Пациентка Ш., 34 лет, через 10 лет после неoadъювантной химио- и лучевой терапии (4 курса доксорубицина, циклофосфана, 5-фторурацила, дистанционной гамма-терапии (суммарная очаговая доза 64 Гр)) и 9,5 года после правосторонней мастэктомии с последующей химио- и гормонотерапией (доксорубицин, таксотер и аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в течение 5 лет, тамоксифен в течение 3 лет, анастрозол в течение 2 лет) заметила искажения предметов и снижение остроты зрения правого глаза. На момент выявления метастатического поражения хориоидеи наблюдалась генерализация основного заболевания — метастатическое поражение правого легкого, лимфатических узлов средостения и желудка.

Офтальмоскопически в глазном дне правого глаза обнаружены 4 метастатических очага, левого глаза — 5 очагов (рис. 9, 10). Однако УЗИ обоих глаз не выявило эти очаги из-за их небольшой проминенции. Исходная клиническая картина и результаты ОКТ через 7 нед после дополнительной ПХТ [11] свидетельствовали об уменьшении толщины хориоидального комплекса, что проявлялось усилением его рефлективности и «уплотнением» структуры. Описанные ОКТ-изменения можно расценить как формирование рубца на месте хориоидального метастаза. Появление в фовеолярной зоне правого глаза участков деструкции РПЭ (штрихообразной гипертрансмиссии), а также увеличение гиперрефлективных изменений на его уровне над остальными очагами свидетельствуют о рубцовых изменениях в хориоидеи. Вокруг наиболее крупных очагов сохранялась отслойка нейроэпителия.

Пациентка была обследована в динамике через 15, 27 и 39 нед после начала ПХТ (паклитаксел и карбоплатин). На 19-м курсе у нее возникла аллергическая реакция на карбоплатин. В дальнейшем больная получала только паклитаксел. На фоне лечения она отметила уменьшение искажений перед правым глазом и повышение зрения. Максимальная острота зрения правого повысилась с 0,7 до 1,2, левого — с 0,9 до 1,2.

При осмотре через 39 мес метастатические очаги на глазном дне правого глаза и отслойка нейроэпителия в макулярной зоне выявлены не были (рис. 11). Очаговые изменения сетчатки левого глаза представлены в виде «гнездного» скопления пигмента по ходу нижневисочной аркады. Ранее парамакулярно расположенные очаги и очаг по ходу верхненосовой аркады не определялись (рис. 12).

Толщина хориоидального комплекса в зонах, ранее соответствовавших зонам максимальной проминенции метастатических очагов, уменьшилась с 391–1062 до 181–241 мкм на правом глазу и с 535–1254 до 146–230 мкм

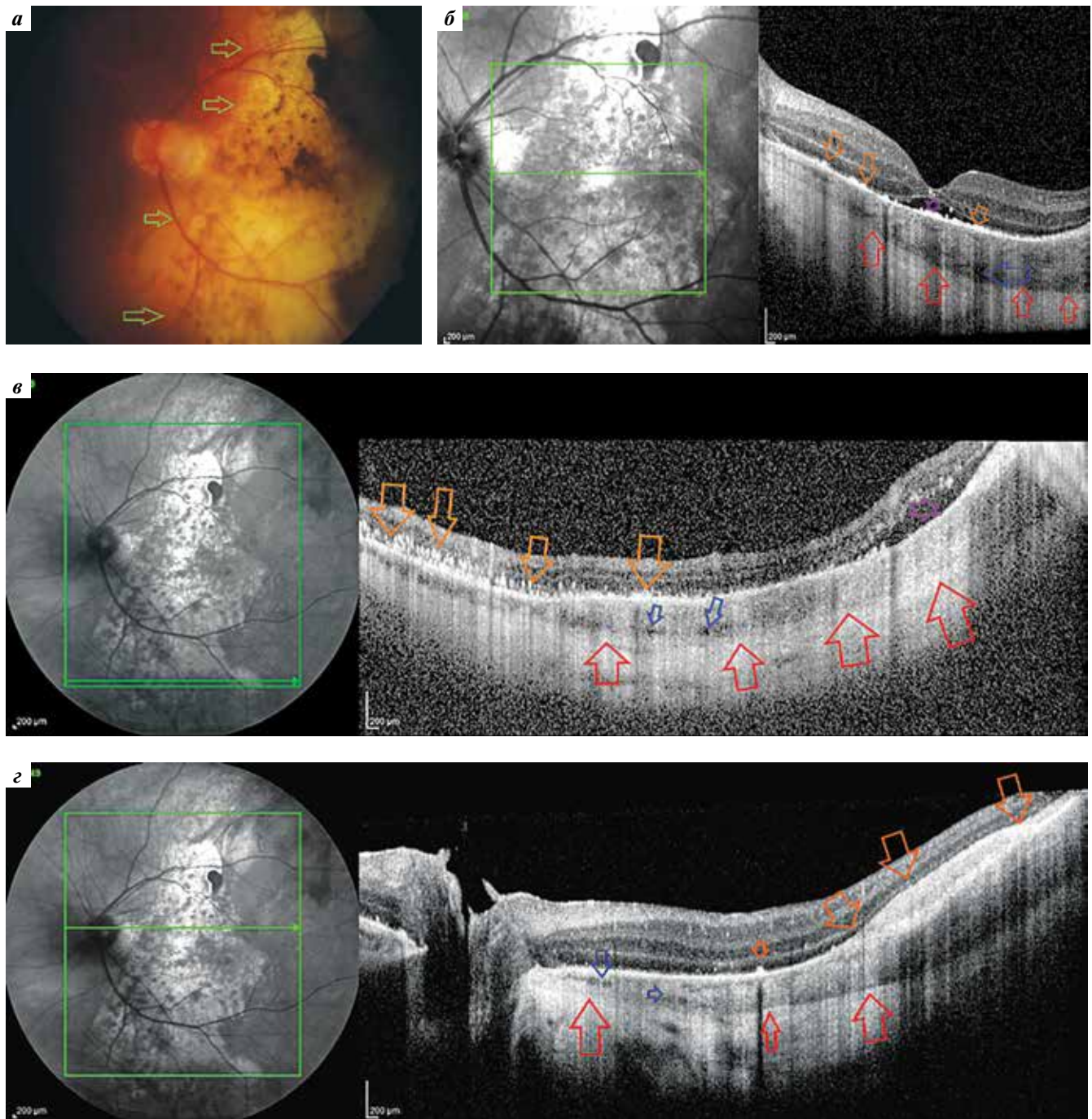


Рис. 6. Фотография глазного дна левого глаза (а) и оптическая когерентная томография (горизонтальные сканы через fovea centralis (б), нижнюю часть очага (в) и выше fovea centralis (г)) пациентки К., 49 лет. Красными стрелками обозначено уплотнение хориоидального комплекса (рубец), синими — полости в хориоидее, оранжевыми — зона изменений во внутренних слоях сетчатки, зелеными — границы метастатического очага, звездочкой — отслойка нейроэпителия

Fig. 6. Left eye fundus photo (a) and optical coherence tomography (horizontal scans through the fovea centralis (б), the inferior part of the lesion (в) and above the fovea centralis (г)) of patient K., 49 years old. Red arrows indicate thickening of the choroidal complex (scar), blue — cavities in the choroid, orange — the zone of changes in the inner retinal layers, green — the boundaries of the metastatic lesion, star — detachment of the neuroepithelium

на левом глазу. Эти изменения сопровождалось усилением рефлективности хориоидального комплекса и «уплотнением» его структуры, что, скорее всего, свидетельствует о формировании рубца на месте хориоидального

метастаза. В фовеолярной зоне правого глаза наблюдались полная резорбция отслойки нейроэпителия и появление участков деструкции РПЭ, в сетчатке над остальными очагами — резорбция отслойки нейроэпителия

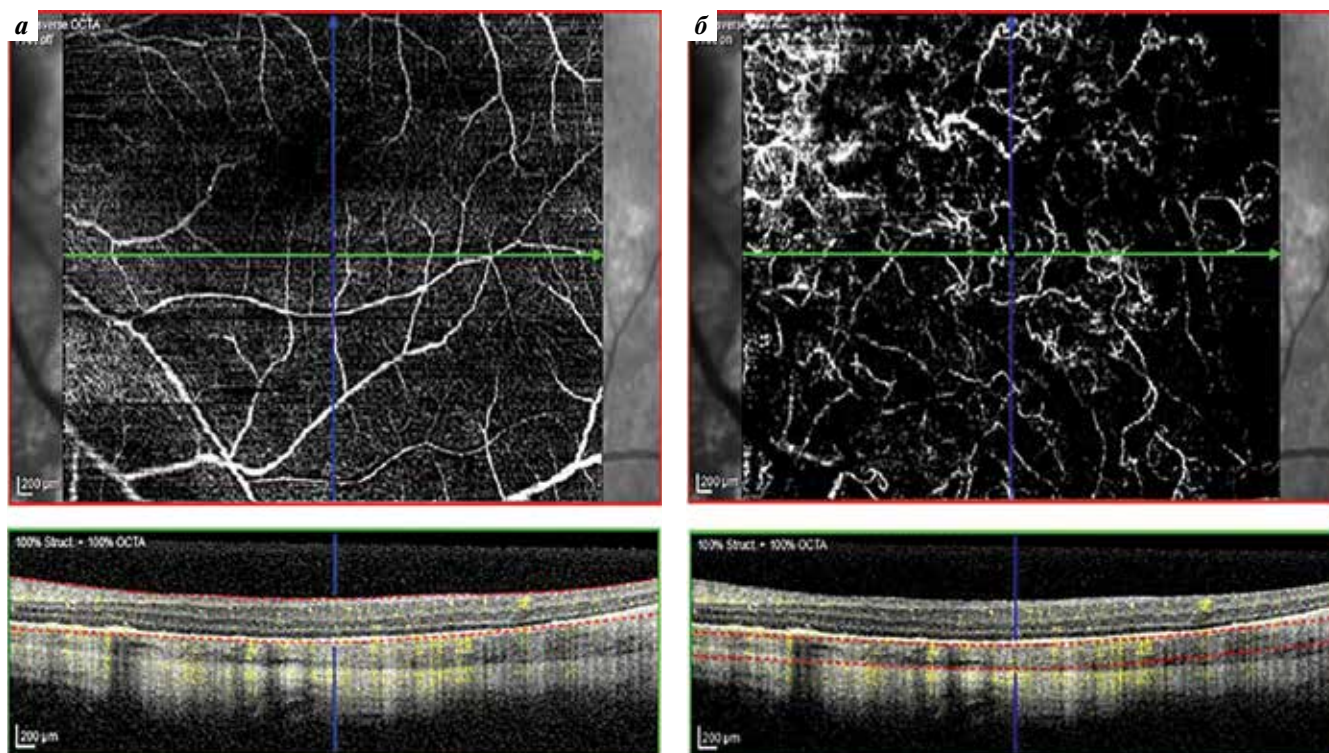


Рис. 7. Оптическая когерентная томография–ангиография макулярной зоны левого глаза пациентки К., 49 лет. Сегментация на уровне сетчатки (а) и хориоидеи (б)

Fig. 7. Optical coherence tomography–angiography of the macular zone of the left eye of patient K., 49 years old. Segmentation at the level of the retina (a) and choroid (b)

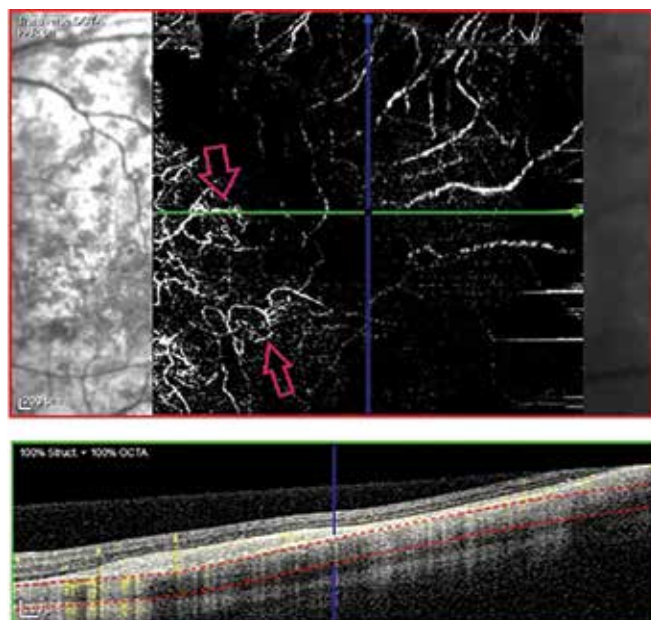


Рис. 8. Оптическая когерентная томография–ангиография зоны метастатического поражения хориоидеи левого глаза пациентки К., 49 лет. Сегментация на уровне хориоидеи. Стрелками обозначены «сосудистые петли»

Fig. 8. Optical coherence tomography–angiography of the zone of metastatic lesion of the choroid of the left eye of patient K., 49 years old. Segmentation at the level of choroid. Arrows indicate “vascular loops”

с увеличением гиперрефлективных изменений на уровне РПЭ. На участках ранее выявленной отслойки нейроретина отмечено уменьшение рефлективности слоя фоторецепторов (рис. 13, 14).

После завершения ПХТ (через 39 нед после первичного обследования) выполнена ОКТ-А. В фовеолярной зоне правого глаза выявлено отсутствие сигнала на уровне хориокапиллярного слоя (рис. 15).

При исследовании левого глаза также выявлено отсутствие сигнала на уровне хориокапилляров в зоне метастатического ее поражения (рис. 16). При этом в фовеолярной зоне изменений на уровне хориокапилляров обнаружено не было (рис. 17).

Есть основание полагать, что изменения, выявленные в ходе ОКТ-А, указывают на повреждение хориокапиллярного слоя опухолевой тканью. Как и в описанных выше случаях, обнаруженные нарушения в хориоиде свидетельствуют о ее «уплотнении», что, вероятнее всего, связано с замещением хориоидального метастаза рубцом. Изменения в надлежащей сетчатке являются признаком нарушения ее питания за счет ишемизации в подлежащей хориоиде.

Обсуждение

Уменьшение толщины хориоидального комплекса, «уплотнение» его структуры, нарушение визуализации

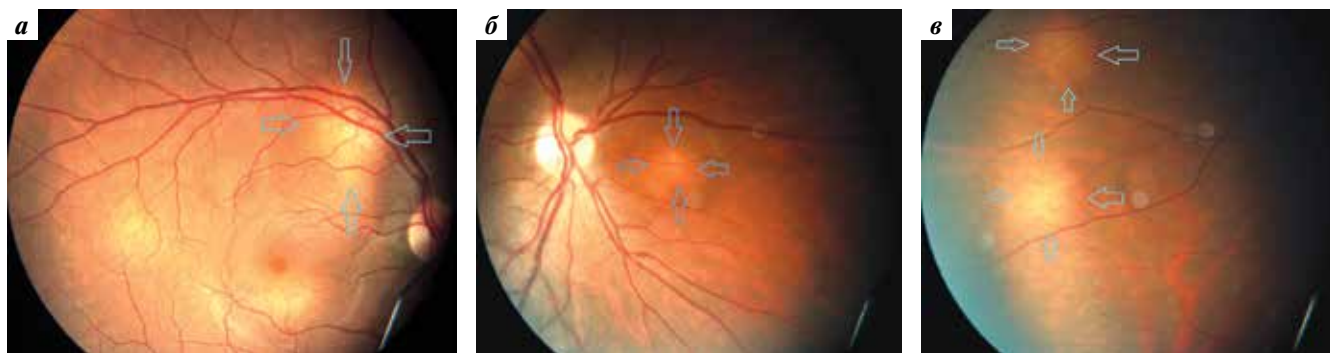


Рис. 9. Фотография глазного дна правого глаза пациентки Ш., 34 лет, на момент обращения к офтальмологу: а – метастатический очаг по ходу верхневисочной сосудистой аркады; б – метастатический очаг, расположенный перипапиллярно в височной половине глазного дна; в – метастатический очаг на средней периферии височной половины глазного дна. Очаги обозначены стрелками

Fig. 9. Right eye fundus photo of patient Sh., 34 years old, at the time of her visit to the ophthalmologist: а – metastatic focus along the superior temporal vascular arcade; б – metastatic focus peripapillary in the temporal half of the fundus; в – metastatic focus on the middle periphery of the temporal half of the fundus. The foci are indicated by arrows

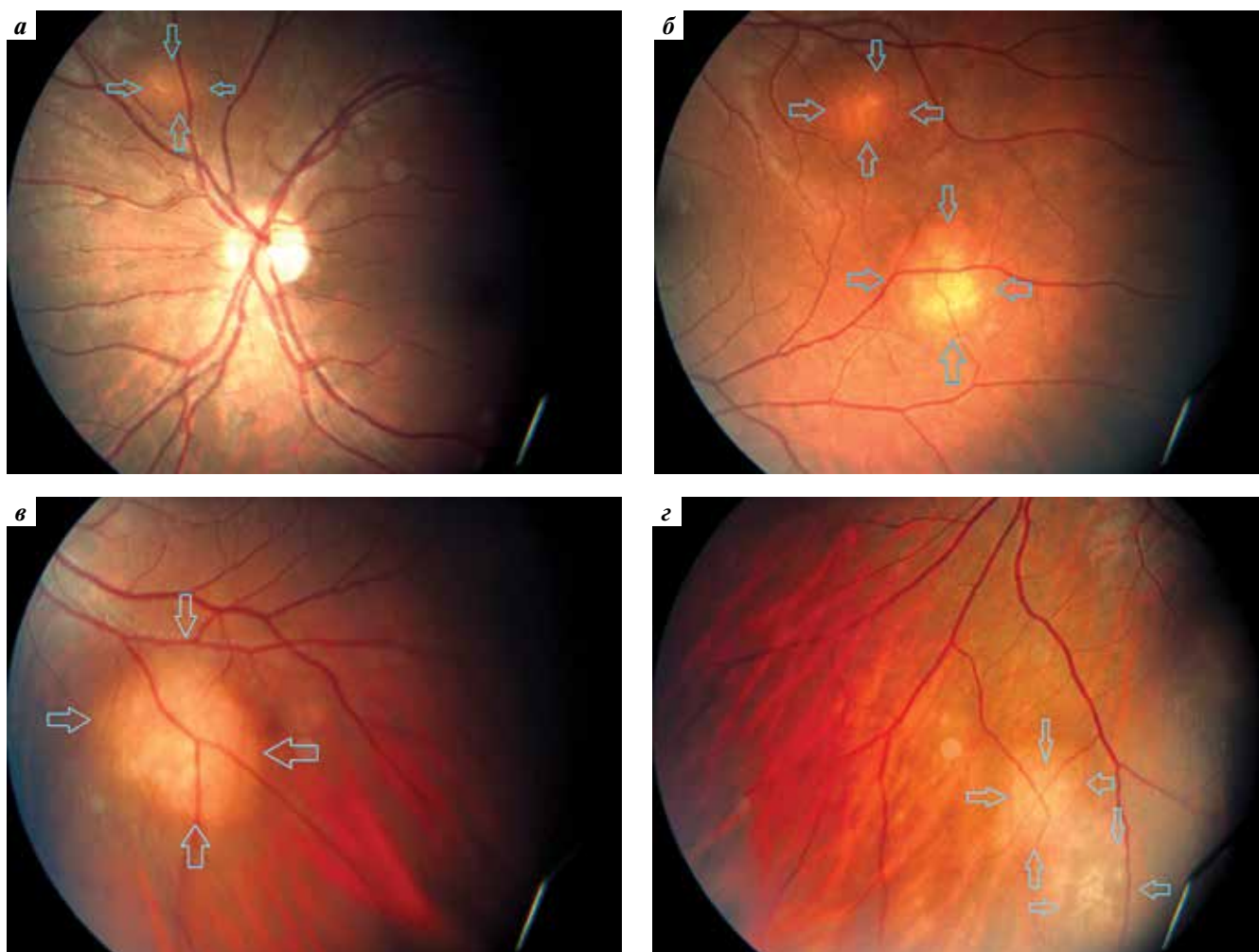


Рис. 10. Фотография глазного дна левого глаза пациентки Ш., 34 лет, на момент обращения к офтальмологу: а – метастатический очаг по ходу верхненосовой сосудистой аркады; б – метастатические очаги с височной стороны от макулярной зоны; в – метастатический очаг под нижневисочной аркадой; з – метастатический очаг на средней периферии нижней половины глазного дна. Очаги обозначены стрелками

Fig. 10. Left eye fundus photo of patient Sh., 34 years old, at the time of her visit to the ophthalmologist: а – metastatic focus along the upper nasal vascular arcade; б – metastatic foci on the temporal side of the macular zone; в – metastatic focus under the inferior temporal arcade; з – metastatic focus on the middle periphery of the lower half of the fundus. The foci are indicated by arrows

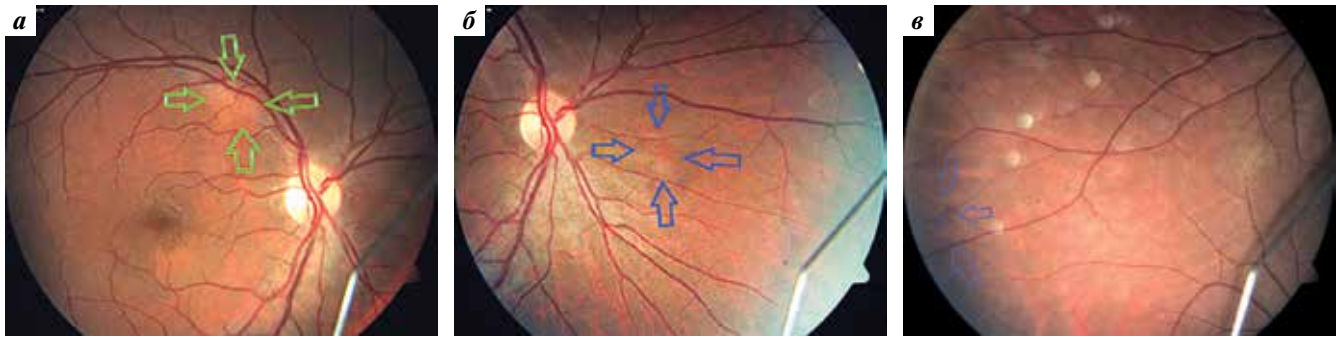


Рис. 11. Фотография глазного дна правого глаза после 36 циклов полихимиотерапии (через 39 нед после первичного обследования): а — метастатический очаг по ходу верхневисочной сосудистой аркады; б — метастатический очаг с носовой стороны от диска зрительного нерва; в — метастатический очаг на средней периферии височной половины глазного дна. Зелеными стрелками обозначен остаточный метастатический очаг, синими — зона ранее выявленного очага

Fig. 11. Right eye fundus photo after 36 cycles of polychemotherapy (39 weeks after the initial examination): а — metastatic focus along the superior temporal vascular arcade; б — metastatic focus on the nasal side of the optic nerve head; в — metastatic focus on the middle periphery of the temporal half of the fundus. The green arrows indicate a residual metastatic lesions, blue — the zone of a previously detected lesions

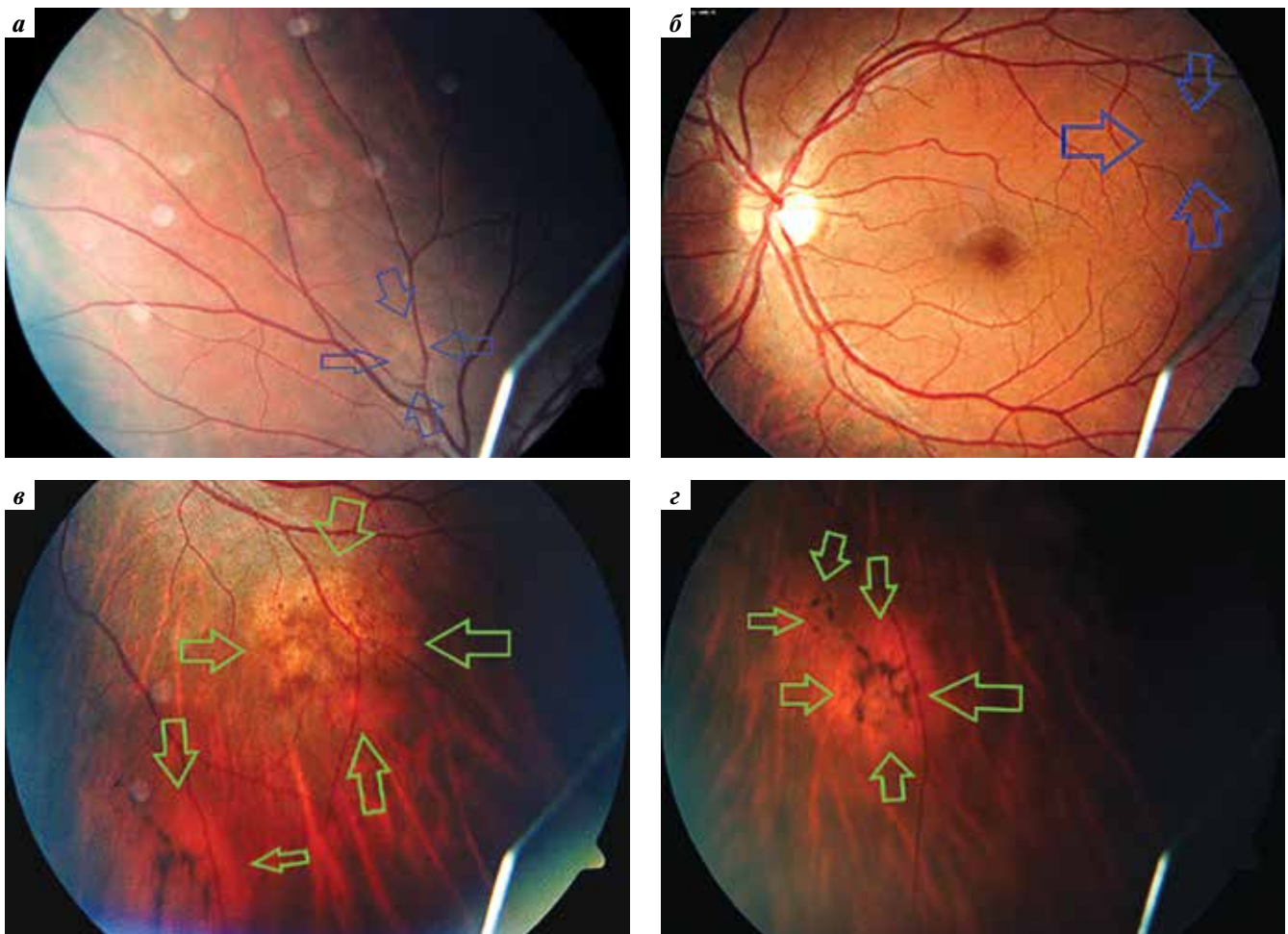


Рис. 12. Фотография глазного дна левого глаза после 36 циклов полихимиотерапии (через 39 нед после первичного обследования): а — метастатический очаг по ходу верхненосовой сосудистой аркады; б — метастатические очаги, расположенные парамакулярно с височной стороны; в — метастатический очаг под нижневисочной аркадой; г — метастатический очаг на средней периферии нижней половины глазного дна. Зелеными стрелками обозначен остаточный метастатический очаг, синими — зона ранее выявленного очага

Fig. 12. Left eye fundus photo after 36 cycles of polychemotherapy (39 weeks after the initial examination): а — metastatic focus along the upper nasal vascular arcade; б — metastatic foci located paramacularly on the temporal side; в — metastatic focus under the inferior temporal arcade; г — metastatic focus on the middle periphery of the lower half of the fundus. The green arrows indicate a residual metastatic lesions, blue — the zone of a previously detected lesions

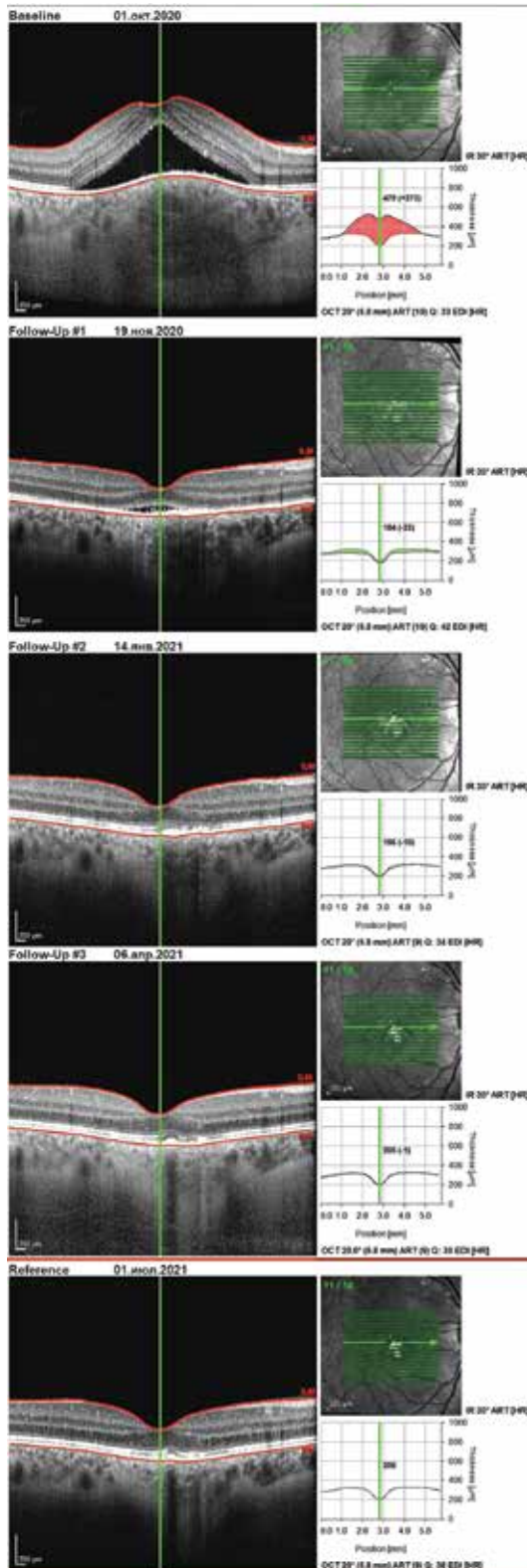


Рис. 13. Оптическая когерентная томография правого глаза пациентки Ш., 34 лет, выполненная в режиме сравнения через 7, 15, 27 и 39 нед после первичного обследования (горизонтальный срез через фовеу центрaлис)

Fig. 13. Optical coherence tomography of the right eye of patient Sh., 34 years old, performed in follow-up mode 7, 15, 27, 39 weeks after the initial examination, horizontal section through the fovea centralis

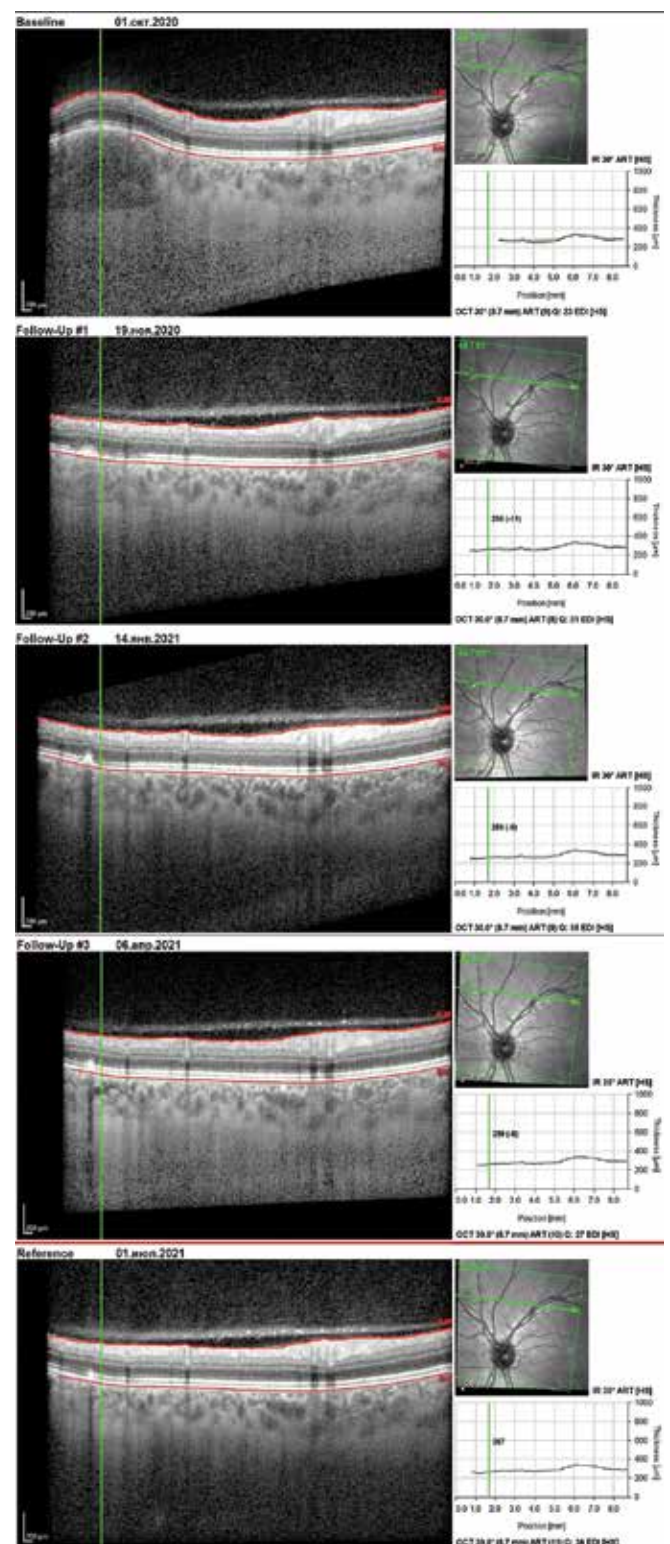


Рис. 14. Оптическая когерентная томография левого глаза пациентки Ш., 34 лет, выполненная в режиме сравнения через 7, 15, 27 и 39 нед после первичного обследования (горизонтальный срез через центр очага по ходу верхноресничной аркады)

Fig. 14. Optical coherence tomography of the left eye of patient Sh., 34 years old, performed in follow-up mode 7, 15, 27, 39 weeks after the initial examination (horizontal section through the lesion along the upper nasal arcade)

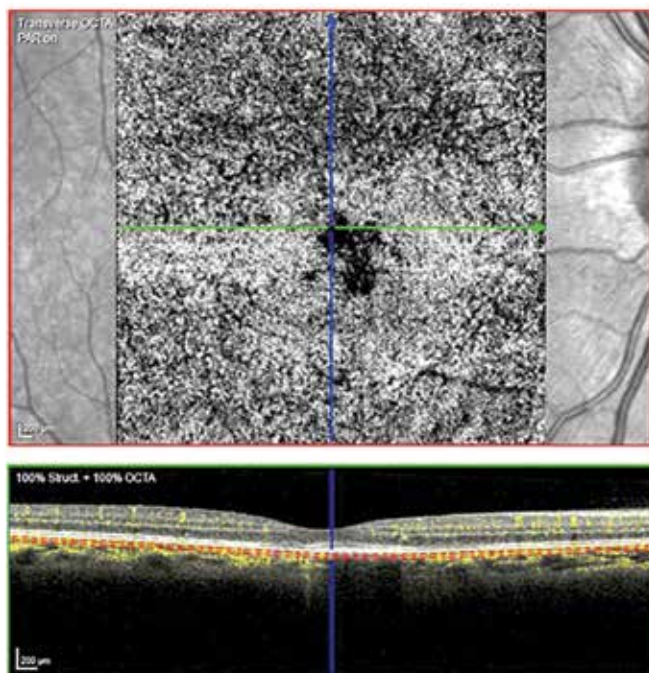


Рис. 15. Оптическая когерентная томография—ангиография макулярной зоны правого глаза пациентки Ш., 34 лет. Сегментация на уровне хориокапиллярного слоя

Fig. 15. Optical coherence tomography—angiography of the macular zone of the right eye of patient Sh., 34 years old. Segmentation at the level of the choriocapillary layer

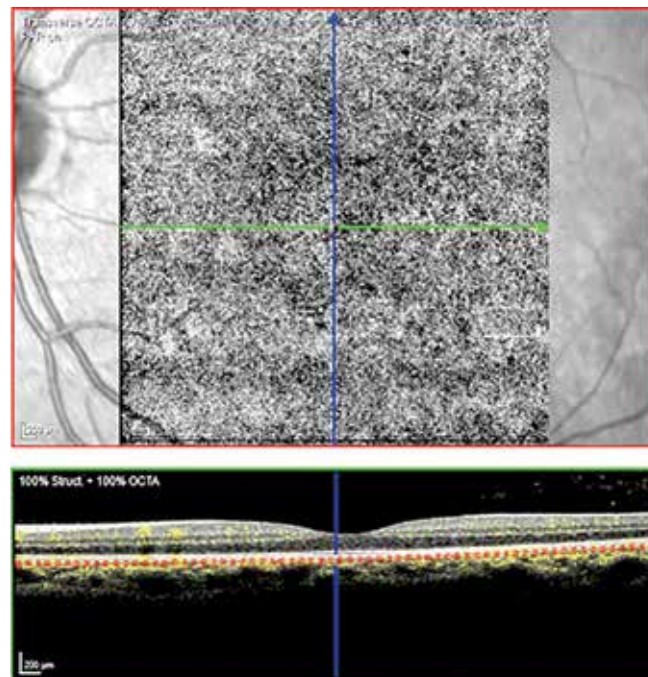


Рис. 17. Оптическая когерентная томография—ангиография макулярной зоны левого глаза пациентки Ш., 34 лет. Сегментация на уровне хориокапиллярного слоя

Fig. 17. Optical coherence tomography—angiography of the macular zone of the left eye of patient Sh., 34 years old. Segmentation at the level of the choriocapillary layer

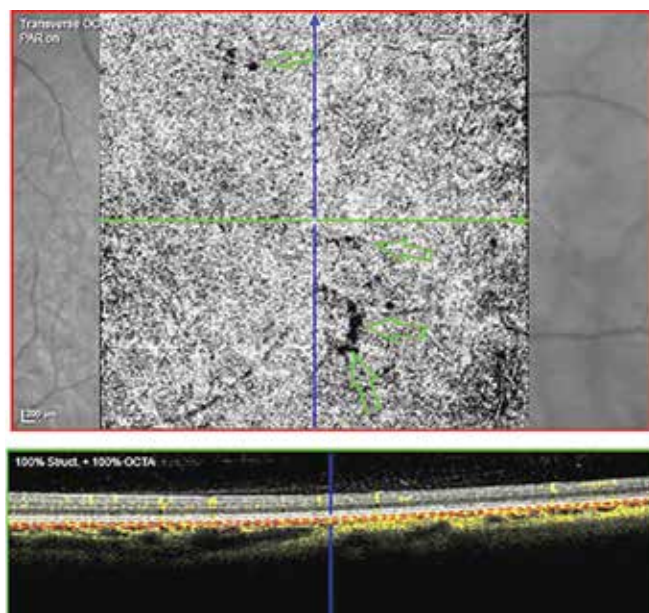


Рис. 16. Оптическая когерентная томография—ангиография зоны метастатического поражения левого глаза пациентки Ш., 34 лет. Сегментация на уровне хориокапиллярного слоя. Стрелками обозначены участки отсутствия сигнала

Fig. 16. Optical coherence tomography—angiography of the zone of metastatic lesion of the left eye of patient Sh., 34 years old. Segmentation at the level of the choriocapillary layer. The arrows indicate areas of no signal

хориокапилляров в зоне локализации метастазов в хориоидею, выявляемые по данным ОКТ после ПХТ, следует расценивать как доказательство замещения метастатического очага рубцом. Это согласуется с данными литературы, согласно которым одним из признаков ответа метастатической опухоли на ПХТ служит образование в ней зон склероза или фиброза [12–14]. При этом нарушается питание надлежащей сетчатки, в результате чего образуются участки атрофии ее пигментного эпителия с признаками повреждения фоторецепторного слоя.

Данные ОКТ-А указывают на появление ишемизации в зоне проекции внутренних слоев хориоидеи. Это свидетельствует о выраженных сосудистых расстройствах, описанных в метастатических очагах иных локализаций [14]. Полагаем, что обнаруженные в ходе ОКТ-А признаки формирования сосудистых коллатералей на уровне слоя хориокапилляров свидетельствуют о компенсаторной реакции организма.

Заключение

Описанные выше ОКТ-признаки хориоидальных метастазов, их замещение рубцовой или фиброзной тканью можно использовать не только для уточненной диагностики хориоидальных, в том числе скрытых, метастазов, но и для оценки проводимого лечения.

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

1. Damato B. Ocular tumors: diagnosis and treatment. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000. 288 p.
2. Офтальмоонкология: руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Бровкиной. М.: Медицина, 2002. С. 296–298. [Ophthalmooncology: doctors manual. Ed by A.F. Brovkina. Moscow: Medicina, 2002. Pp. 296–298. (In Russ.)].
3. Гришина Е.Е. Метастатическое поражение органа зрения. Клиническая офтальмология 2001;2(1):15–8. [Grishina E.E. Metastatic lesion of the organ of vision. Klinicheskaya ophthalmologia = Clinical Ophthalmology 2001;2(1):15–8. (In Russ.)].
4. Namad T., Wang J., Tilton A. et al. Case report bilateral choroidal metastasis from non-small cell lung cancer. Case Rep Oncol Med 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/858265.
5. Ergenc H., Onmez A., Oymak E. et al. Bilateral choroidal metastases from lung adenocarcinoma: a case report. Case Rep Oncol 2016;9(3):530–6. DOI: 10.1159/000449154.
6. Arepalli S., Kaliki S., Shields C.L.C. Choroidal metastases: origin, features, and therapy. Indian J Ophthalmol 2015;63(2):122–7. DOI: 10.4103/0301-4738.154380.
7. Walls G., Napier S., Stewart D. Visual impairment due to bilateral multifocal choroidal metastasis of parotid adenocarcinoma: a case report. Front Oncol 2014;4:136. DOI: 10.3389/fonc.2014.00136.
8. Levison A.L., Erenler F., Zhao Y. et al. Late-onset choroidal metastasis from breast cancer. Retin Cases Br Rep 2018;12(4):342–5. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000516.
9. Mathis T., Jandel P., Loria O. et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. Prog Retin Eye Res 2019;68:144–76. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.09.003.
10. Veckenner M., Derycke L., Lindstedt E. et al. Persistent subretinal fluid after surgery for rhegmatogenous retinal detachment: hypothesis and review. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012;250(6):795–802. DOI: 10.1007/S00417-011-1870-Y.
11. Стоюхина А.С. Динамика метастатического поражения хориоидеи на фоне полихимиотерапии (клинический случай). Точка зрения Восток–Запад 2021;(2):94–8. [Stoyukhina A.S. Choroidal metastasis follow-up during polychemotherapy (clinical case). Tochka zreniya Vostok–Zapad = East-West Point of View 2021;(2):94–8. (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2410-1257-2021-2-94-98.
12. Грабовой А.Н., Тарасова Т.О., Кошубарова М.В. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию. Клиническая онкология 2012;2(6):138–43. [Grabovoy A.N., Tarasova T.O., Koshubarova M.V. Histological evaluation of tumor response to chemo-/radiotherapy. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2012;2(6):138–43. (In Russ.)].
13. Франк Г.А., Илатовская М.Е., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. Роль и критерии оценки морфологического регресса рака молочной железы после неoadъювантной терапии. Современная онкология 2015;17(2):30–4. [Frank G.A., Ilatovskaya M.E., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. The role and assessment of morphological regression after neoadjuvant therapy in breast cancer patients. Sovremennaya oncologiya = Modern Oncology 2015;17(2):30–4. (In Russ.)].
14. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Мозерова Е.С., Красовитова О.В. Морфологические и клинические изменения рака желудка после неoadъювантной химио-лучевой терапии (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2016;(6):59–64. [Mozerov S.A., Komin Yu.A., Mozerova E.S., Krasovitova O.V. Morphological and clinical changes of gastric cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (review of literature). Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research 2016;(6):59–64. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/MJPFI.9550.

Вклад авторов

Ю.Н. Юсеф: разработка дизайна исследования, редактирование статьи;

А.С. Стоюхина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Yu.N. Yusef: development of the research design, article editing;

A.S. Stoyukhina: development of the research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Стоюхина / A.S. Stoyukhina: <https://orcid.org/0000-0002-4517-0324>

Ю.Н. Юсеф / Yu.N. Yusef: <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики и прав пациентов. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with the rules of bioethics and the rights of patients. The protocol of the study was approved by the biomedical ethics committee of the Scientific Research Institute of Eye Diseases. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 26.11.2021. **Принята к публикации:** 26.12.2021.

Article submitted: 26.11.2021. **Accepted for publication:** 26.12.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-65-71



Папиллярный рак щитовидной железы с транслокацией в гене *TPM3-NTRK1*

М.Р. Савчук^{1,2}, Н.В. Швед³, Н.А. Савёлов⁴, И.Л. Плакса^{2,5}

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

²ООО «Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

³ООО «Юним»; Россия, 121205 Москва, Большой бульвар, 42, стр. 1;

⁴ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»;

Россия, Московская область, Красногорский р-н, п/о Степановское, 143423 Истра, 27;

⁵ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37

Контакты: Мария Руслановна Савчук savchuk@genetico.ru

Цель исследования – выявить специфические морфологические критерии папиллярного рака щитовидной железы с транслокациями в генах *NTRK*.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 130 случаев морфологически подтвержденного папиллярного рака щитовидной железы из архива Московской городской онкологической больницы №62 Департамента здравоохранения г. Москвы. Морфологическими критериями для проведения иммуногистохимического исследования послужили метастатическое поражение лимфатических узлов, наличие микрокальцинатов, экстракапсулярного распространения опухоли, капсулы/интратуморозных участков соединительной ткани, инвазии (в капсулу опухоли, кровеносные сосуды, лимфатические сосуды), внутридермальных псевдовключений, фолликулярного компонента в опухоли в количестве <5 %. Таким образом, были использованы все критерии рака щитовидной железы с выявленной транслокацией в генах *NTRK*, встречающиеся в литературе. В случае наибольшего соответствия им проводилось иммуногистохимическое исследование с антителами Ventana pan-TRK (EPR17341) Assay на иммуноштейнере BenchMark Ultra, в случае положительной иммуногистохимической реакции – секвенирование нового поколения на системе высокопроизводительного полногеномного секвенирования Illumina HiSeq.

Результаты. В 10 из 130 проанализированных случаев была выявлена опухоль с гистологическими особенностями, характерными для *NTRK*-позитивного рака щитовидной железы. Во всех случаях заболевание отличалось индолентным течением и медленным увеличением опухоли на протяжении длительного времени. У пациента 5 опухоль щитовидной железы сочеталась с внеорганный саркомой забрюшинного пространства. Размеры опухолевого узла варьировали от 0,5 × 0,5 см до 4,0 × 3,0 см. У всех больных выявлены метастазы в лимфатические узлы, у 3 пациентов опухоль проросла за пределы капсулы щитовидной железы. По результатам иммуногистохимического исследования в 1 из 10 случаев выявлены клетки опухоли с мутацией в генах *NTRK*. Цитоплазматическая экспрессия различной степени выраженности наблюдалась в 95 % опухолевых клеток. Транслокация *TPM3-NTRK1* подтверждена методом секвенирования нового поколения.

Заключение. Представленная работа демонстрирует возможность применения морфологических критериев для выявления опухолей щитовидной железы с мутациями в генах *NTRK*. В случае более обширной выборки можно определить особенности строения опухолей с мутациями в данных генах. Это позволит уточнить морфологические критерии и увеличить вероятность выявления мутации, что очень важно при выборе методов лечения (назначении таргетной терапии).

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, гены *NTRK*, *TPM3-NTRK1*

Для цитирования: Савчук М.Р., Швед Н.В., Савёлов Н.А., Плакса И.Л. Папиллярный рак щитовидной железы с транслокацией в гене *TPM3-NTRK1*. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):65–71. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-65-71.

Papillary thyroid cancer with translocation in the *TPM3-NTRK1* gene

M.R. Savchuk^{1,2}, N.V. Shved³, N.A. Savelov⁴, I.L. Plaksa^{2,5}

¹I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

²Center for genetics and reproductive medicine “Genetic”; Bld. 1, 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;

³“Yunim”; Bld. 1, 42 Bolshoy bulvar, Moscow 121205, Russia;

⁴Moscow City Oncology Hospital No 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Village, Stepanovskoe, Krasnogorskiy Dst., Moscow Region 143423 Russia;

⁵Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 37 Liteyny Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia

Contacts: Maria Ruslanovna Savchuk savchuk@genetico.ru

The study objective – to identify specific morphological criteria characteristic of papillary thyroid cancer with translocations in the *NTRK* genes.

Materials and methods. A retrospective analysis of 130 cases of morphologically confirmed papillary thyroid cancer from the archives of the Moscow City Oncology Hospital No 62, Moscow Healthcare Department was performed. The morphological selection criteria for the immunohistochemical study were: metastatic lesions of the lymph nodes, microcalcifications, extrathyroid spread of the tumor, the presence of a capsule/intratranslucous areas of connective tissue, invasion (into the tumor capsule, blood vessels, lymphatic vessels), the presence of intranuclear pseudo-inclusions, the follicle quantity <5 %. Thus, all criteria of thyroid cancer with detected translocation in *NTRK* genes found in the literature were used. If the tumor met the criteria we performed an immunohistochemistry study with Ventana pan-TRK (EPR17341) Assay antibodies was performed on a BenchMark Ultra immunoassayer. In case of a positive immunohistochemistry reaction, next-generation sequencing on the Illumina HiSeq high-throughput genome-wide sequencing system.

Results. Of the 130 cases analyzed, we identified 10 cases of tumor with histological features characteristic of *NTRK* positive thyroid cancer. In all cases, the disease was characterized by an indolent course, a slow increase in the tumor over a long time. In patient 5, a tumor of the thyroid gland was combined with extra-organ sarcoma of the retroperitoneal space. The sizes of the tumor node varied from 0.5 × 0.5 cm to 4.0 × 3.0 cm. All patients had metastases to the lymph nodes, in 3 cases the tumor grew beyond the thyroid capsule. According to the results of an immunohistochemical study with antibodies to *NTRK* (out of 10 applicants) mutation was detected in 1 case. Cytoplasmic expression of varying severity was observed in 95 % of tumor cells. TPM3-NTRK1 translocation was confirmed by next-generation sequencing.

Conclusion. The presented study demonstrates the possibility of using morphological criteria for detecting thyroid tumors with mutations in the *NTRK* genes. In the case of a larger sample, it will be possible to identify the structural features of tumors with *NTRK* mutations. This will clarify morphological criteria and increase the probability of detecting a mutation, which is essential when choosing treatment methods (prescribing targeted therapy).

Key words: papillary thyroid cancer, genes *NTRK*, *TPM3-NTRK1*

For citation: Savchuk M.R., Shved N.V., Savelov N.A., Plaksa I.L. Papillary thyroid cancer with translocation in the *TPM3-NTRK1* gene. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(1):65–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-65-71.

Введение

Папиллярный рак щитовидной железы (ЩЖ) представляет собой опухоль из железистого эпителия, которая отличается от других морфологических вариантов рака ЩЖ образованием сосочковых структур. Несмотря на достаточно благоприятное клиническое течение и хороший терапевтический эффект от стандартных методов лечения, встречаются новообразования, устойчивые к радиоiodтерапии, и новообразования с отдаленными метастазами (в легких и головном мозге). В связи с этим интерес представляет поиск молекулярных перестроек, которые потенциально могут стать мишенью для таргетной терапии. Одной из таких мишеней являются fusion-транслокации в генах *NTRK* (слияние С-концевого домена тирозинкиназы с N-концевым доменом партнера слияния, приводящее к конститутивной активации тирозинкиназы). В настоящий момент зарегистрированы 2 препарата для лечения распространенных форм рака щитовидной железы с транслокациями *NTRK*: ларотектиниб и энтретектиниб (проникает через гема-

тоэнцефалический барьер, что позволяет использовать его для терапии опухолей с метастазами в головном мозге).

Частота встречаемости транслокаций в генах *NTRK* при папиллярном раке ЩЖ невысока. Согласно данным литературы, она составляет около 2,28 % [1]. Вышесказанное не позволяет рутинно использовать генетические методы исследования для выявления мутаций. В связи с этим более предпочтительным методом является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, которое имеет высокие показатели чувствительности (96,9 % для транслокаций в генах *NTRK1* и *NTRK2* и 79,4 % для транслокаций в гене *NTRK3*) и специфичности (81,1 %) [1]. Однако для более эффективного выявления опухолей с транслокацией в генах *NTRK* необходимо разработать морфологические критерии для различения новообразований с транслокациями генов *NTRK* от новообразований с другими молекулярными перестройками. Это позволит определить претендентов для ИГХ-исследования на этапе морфологического изучения опухоли.

Цель исследования — выявить специфические морфологические критерии папиллярного рака ЩЖ с транслокациями в генах *NTRK*.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ морфологического подтвержденного папиллярного рака ЩЖ из архива патологоанатомического отделения Московской городской онкологической больницы № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 2016 по 2019 г. ($n = 130$). Для отбора кандидатов на ИГХ-исследование были выбраны морфологические критерии рака ЩЖ с выявленной транслокацией в генах *NTRK*, описанные в литературе [2–4].

В связи с довольно небольшой выборкой случаев определить достоверные морфологические критерии невозможно. В ряде случаев морфологические особенности были прямо противоположны. В нашем исследовании были использованы следующие морфологические критерии: «классическое» строение папиллярного рака ЩЖ, метастатическое поражение лимфатических узлов, наличие микрокальцинатов, экстратиреоидного распространения опухоли, капсул/интратуморозных участков соединительной ткани, инвазии (в капсулу опухоли, кровеносные сосуды, лимфатические сосуды), внутриадерных псевдовключений, фолликулярного компонента в опухоли в количестве $< 5\%$. Критериями исключения являлись онкоцитарное строение опухоли, диффузная лимфоцитарная инфильтрация, хронический тиреоидит, большое количество фигур митоза. По данным литературы, митозы в целом не характерны для новообразований с транслокацией в генах *NTRK* [5], а диффузная инфильтрация лимфоцитами затрудняет определение соответствия выбранным критериям.

В случае наибольшего соответствия критериям проводилось ИГХ-исследование с антителами Ventana pan-TRK (EPR17341) Assay на иммуноштейнере BenchMark Ultra, а при положительной ИГХ-реакции — секвенирование нового поколения на системе высокопроизводительного полногеномного секвенирования Illumina HiSeq со средней глубиной покрытия $> 500\times$ с целью выявления однонуклеотидных замен, инсерций, делеций и изменения копийности в генах *ABL1*, *ACVR1B*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *ALOX12B*, *AMER1* (*FAM123B*), *APC*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARID1A*, *ASXL1*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXL*, *BAP1*, *BARD1*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCOR*, *BCORL1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*, *BTG2*, *BTB*, *C11orf30* (*EMSY*), *C17orf39* (*GID4*), *CALR*, *CARD11*, *CASP8*, *CBFB*, *CBL*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CD22*, *CD274* (*PD-L1*), *CD70*, *CD79A*, *CD79B*, *CDC73*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEBPA*, *CHEK1*, *CHEK2*, *CIC*, *CREBBP*, *CRKL*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTCF*, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *CUL3*, *CUL4A*,

CXCR4, *CYP17A1*, *DAXX*, *DDR1*, *DDR2*, *DIS3*, *DNMT3A*, *DOT1L*, *EED*, *EGFR*, *EP300*, *EPHA3*, *EPHB1*, *EPHB4*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ERCC4*, *ERG*, *ERRF1*, *ESR1*, *EZH2*, *FAM46C*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, *FANCL*, *FAS*, *FBXW7*, *FGF10*, *FGF12*, *FGF14*, *FGF19*, *FGF23*, *FGF3*, *FGF4*, *FGF6*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FH*, *FLCN*, *FLT1*, *FLT3*, *FOXL2*, *FUBP1*, *GABRA6*, *GATA3*, *GATA4*, *GATA6*, *GNAI1*, *GNAI3*, *GNAQ*, *GNAS*, *GRM3*, *GSK3B*, *H3F3A*, *HDAC1*, *HGF*, *HNFI1A*, *HRAS*, *HSD3B1*, *ID3*, *IDH1*, *IDH2*, *IGF1R*, *IKBKE*, *IKZF1*, *INPP4B*, *IRF2*, *IRF4*, *IRS2*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *JUN*, *KDM5A*, *KDM5C*, *KDM6A*, *KDR*, *KEAP1*, *KEL*, *KIT*, *KLHL6*, *KMT2A* (*MLL*), *KMT2D* (*MLL2*), *KRAS*, *LTK*, *LYN*, *MAF*, *MAP2K1* (*MEK1*), *MAP2K2* (*MEK2*), *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MAP3K13*, *MAPK1*, *MCL1*, *MDM2*, *MDM4*, *MED12*, *MEF2B*, *MEN1*, *MERTK*, *MET*, *MITF*, *MKNK1*, *MLH1*, *MPL*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MST1R*, *MTAP*, *MTOR*, *MUTYH*, *MYC*, *MYCL* (*MYCL1*), *MYCN*, *MYD88*, *NBN*, *NF1*, *NF2*, *NFE2L2*, *NFKB1A*, *NKX2-1*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *NPM1*, *NRAS*, *NSD3* (*WHSC1L1*), *NT5C2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *P2RY8*, *PALB2*, *PARK2*, *PARP1*, *PARP2*, *PARP3*, *PAX5*, *PBRM1*, *PDCD1* (*PD-1*), *PDCD1LG2* (*PD-L2*), *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PKD1*, *PIK3C2B*, *PIK3C2G*, *PIK3CA*, *PIK3CB*, *PIK3R1*, *PIM1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PPARG*, *PPP2R1A*, *PPP2R2A*, *PRDM1*, *PRKAR1A*, *PRKCI*, *PTCH1*, *PTEN*, *PTPN11*, *PTPRO*, *QKI*, *RAC1*, *RAD21*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L*, *RAF1*, *RARA*, *RB1*, *RBM10*, *REL*, *RET*, *RICTOR*, *RNF43*, *ROS1*, *RPTOR*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SETD2*, *SF3B1*, *SGK1*, *SMAD2*, *SMAD4*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMO*, *SNCAIP*, *SOC1*, *SOX2*, *SOX9*, *SPEN*, *SPOP*, *SRC*, *STAG2*, *STAT3*, *STK11*, *SUFU*, *SYK*, *TBX3*, *TEK*, *TET2*, *TGFB2*, *TIPARP*, *TNFAIP3*, *TNFRSF14*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *TYRO3*, *U2AF1*, *VEGFA*, *VHL*, *WHSC1*, *WT1*, *XPO1*, а также транслокаций в генах *ALK*, *BCL2*, *BCR*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CD74*, *EGFR*, *ETV4*, *ETV5*, *ETV6*, *EWSR1*, *EZR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *KIT*, *KMT2A* (*MLL*), *MSH2*, *MYB*, *MYC*, *NOTCH2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NUTM1*, *PDGFRA*, *RAF1*, *RARA*, *RET*, *ROS1*, *RSPO2*, *SDC4*, *SLC34A2*, *TERC*, *TERT*, *TPRSS2*.

Клинические характеристики

Проанализированы 130 случаев папиллярного рака ЩЖ. У 10 пациентов были выявлены гистологические особенности, характерные для *NTRK*-позитивных опухолей. Во всех случаях заболевание отличалось индолентным течением (табл. 1) и медленным увеличением опухоли на протяжении длительного времени. Всем больным проведено радикальное хирургическое лечение. У пациента 5 опухоль ЩЖ сочеталась с внеорганный саркомой брюшинного пространства.

Размеры опухолевого узла варьировали от $0,5 \times 0,5$ см до 4×3 см. У всех пациентов были выявлены метастазы в лимфатические узлы, у 3 больных опухоль прорастала за пределы капсулы ЩЖ (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и метастазами в лимфатические узлы
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with papillary thyroid cancer and metastases to the lymph nodes

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Размер узла, см Node size, cm
1	28	Ж F	2,4 × 2,0 × 2,5
2	32	М M	1,3 × 1,3 × 1,4
3	51	Ж F	0,7 × 0,5 × 0,5
4	57	Ж F	1,4 × 1,0 × 1,0
5	73	М M	4,0 × 3,0 × 3,0
6	50	М M	Справа — до 0,5, слева — до 1,5 On the right — up to 0.5, on the left — up to 1.5
7	40	Ж F	1,5 × 1,2 × 1,2
8	53	Ж F	2,2 × 1,2 × 1,4
9	42	Ж F	0,5 × 0,5 × 0,6
10	50	М M	0,5 × 0,5 × 0,5

Примечание. М — мужской; Ж — женский.

Note. M — male; F — female.

Таблица 2. Гистологическая и цитологическая характеристики опухоли у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы

Table 2. Histological and cytological characteristics of the tumor in patients with papillary thyroid cancer

Пациент Patient	Микро- кальци- наты Microcal- cins	Экстратирео- идное распростране- ние опухоли Extrathyroid tumor spread	Соединительно- тканый компо- нент в опухоли Connective tissue component in the tumor	Инвазия (в капсулу опухоли, кровеносные сосуды, лимфатические сосуды) Invasion (into the tumor capsule, blood vessels, lymphatic vessels)	Внутриядерные псевдовключения Intra-core pseudo-connections	Фолликулярный компонент в опу- хли в количестве <5 % Follicular component in the tumor in the amount of <5 %
1	+	+	—	+	+	+
2	—	—	—	+	+	+
3	—	+	+	+	+	+
4	—	+	—	+	+	+
5	+	—	+	+	+	+
6	—	+	+	+	—	+
7	—	—	—	+	+	+
8	—	+	—	+	+	+
9	—	—	—	+	+	+
10	—	—	—	+	+	+

Были выявлены гистологические особенности *NTRK*-позитивной опухоли ЩЖ: подтверждено ее «классическое» строение (наличие папилл малого и среднего размеров, клеток опухоли с небольшим объемом цитоплазмы без онкоцитарных изменений, базофильных ядер клеток, конденсации хроматина по краям ядерной мембраны, клеток с ядрами по типу «притертого стекла», многочисленных эозинофильных включений) (рис. 1, 2).

Основными гистологическими отличиями *NTRK*-позитивной опухоли ЩЖ, на наш взгляд, являлись специфические изменения коллоида. Коллоид был гомогенным, плотным, с многочисленными вакуолями различных размеров, располагающимися в основном у апикальной поверхности тироцитов. При этом на апи-

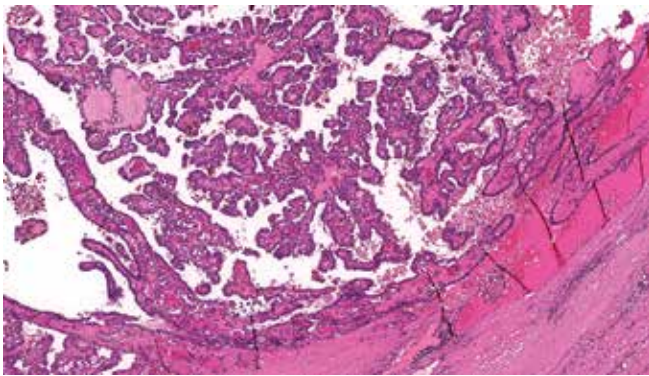


Рис. 1. Гистологическое исследование материала от пациента 5. Папиллярный рак щитовидной железы «классического» строения. Папиллярные структуры малого и среднего размеров. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 1. Histological examination of the patient's material 5. Papillary thyroid cancer of the "classical" structure. Papillary structures of small and medium size. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 100$

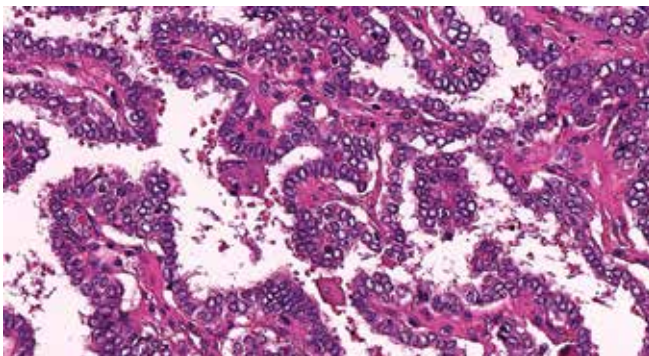


Рис. 2. Гистологическое исследование материала от пациента 5. Характерные изменения ядер клеток папиллярного рака щитовидной железы: конденсированный хроматин, внутриядерные включения, полиморфизм и напластовывание, толпление ядер. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 2. Histological examination of the patient's material 5. Characteristic changes in the nuclei of papillary thyroid cancer cells: condensed chromatin, intracellular inclusions, polymorphism and layering, crowding of nuclei. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 200$

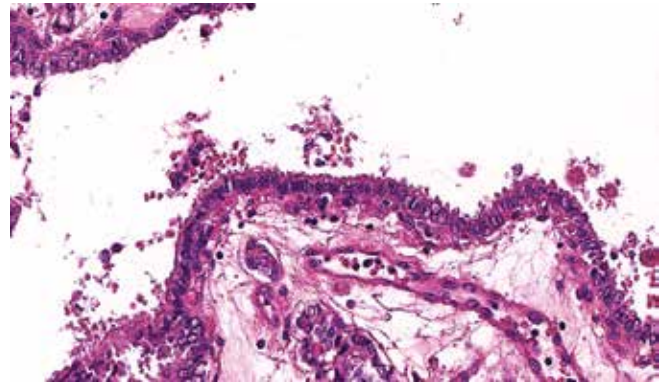


Рис. 3. Гистологическое исследование материала от пациента 5. Капли коллоида у апикальной поверхности фолликулярного эпителия, «фестончатый» вид апикальной поверхности эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$

Fig. 3. Histological examination of the patient's material 5. Colloid droplets at the apical surface of the follicular epithelium, a "scalloped" view of the apical surface of the epithelium. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 300$

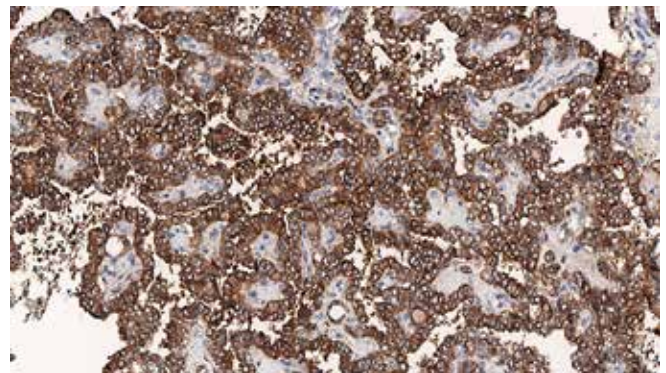


Рис. 4. Гистологическое исследование материала от пациента 5. Иммуногистохимическое исследование с антителами к *NTRK*. Окрашивание цитоплазмы клеток опухоли различной степени выраженности. $\times 200$

Fig. 4. Histological examination of the patient's material 5. Immunohistochemical examination with antibodies to *NTRK*. Staining of the cytoplasm of tumor cells of varying severity. $\times 200$

кальной поверхности тироцитов наблюдалось скопление каплей коллоида, что придавало фолликулярному эпителию некоторую фестончатость (рис. 3).

Иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики. По результатам ИГХ-исследования в 1 из 10 случаев выявлен *NTRK*-позитивный рак ЩЖ. Цитоплазматическая экспрессия различной степени выраженности наблюдалась в большей части опухолевых клеток (рис. 4). Транслокация *TPM3-NTRK1* подтверждена методом секвенирования нового поколения.

Обсуждение

Гены *NTRK* кодируют 3 рецепторные тирозинкиназы (Trk): A, B и C. Лиганднезависимая активация тирозинкиназных рецепторов приводит к активации 3 сигнальных путей — фосфоинозитидфосфолипазы $C\gamma$ (PLC γ), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K),

митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), — наиболее значимым из которых является МАРК. Таким образом, мутация в генах семейства *NTRK* исключает мутации, активирующие те же сигнальные пути (мутации в гене *BRAF*, семействе генов *RAS*, *RET* и др.) [7].

В настоящий момент влияние мутаций в генах *NTRK* на течение заболевания и долгосрочный прогноз изучено недостаточно в связи с довольно редкой встречаемостью этой транслокации и малым количеством исследований. Согласно данным литературы, опухоли с транслокацией в гене *NTRK1* отличаются более агрессивным клиническим течением и худшим прогнозом по сравнению с опухолями с транслокацией *NTRK3* [6]. Также известно, что транслокации с участием генов *NTRK* встречаются в новообразованиях, резистентных к радиоiodтерапии, примерно в 6,8 % случаев [8]. Согласно результатам наблюдения, без назначения специфических ингибиторов тирозинкиназы и при наличии радиоiodрезистентности выживаемость пациентов с наиболее часто встречающимися транслокациями (*ETV6-NTRK3*, *TPM3-NTRK1*) является крайне низкой (до 2 лет) [8]. В то же время в случае отсутствия радиоiodрезистентности или при лечении пациентов препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы этот показатель значительно увеличивается (не зарегистрировано летальных исходов в течение среднего периода наблюдения 44 мес) [9]. Таким образом, несмотря на достаточно агрессивное клиническое течение со склонностью к отдаленным метастазам, персистирующему течению и возникновению рецидивов [9], в случае своевременного лечения можно достичь ремиссии заболевания.

Несмотря на то что выбранные нами случаи соответствовали тем морфологическим особенностям, которые были описаны другими авторами, только в 1 из 10 случаев наблюдалась искомая мутация. Следовательно, можно признать вышеописанные критерии недостаточно достоверными. Их можно учитывать только в совокупности с клиническими данными и в случае исключения других мутаций, затрагивающих тот же путь, что и мутации в генах *NTRK*.

Таким образом, тестирование на наличие мутаций в генах *NTRK* необходимо проводить в случае отсутствия мутаций в генах *BRAF*, *RAS*, *RET*, эффекта от стандартной терапии, наличия радиоiodрезистентности, агрессивного течения рака ЩЖ с отдаленными метастазами и экстратиреоидным распространением, а также если наблюдаются такие морфологические особенности, как «классическое» строение опухоли, присутствие внутридермальных псевдовключений, капсулы, микрокальцинатов, специфических изменений коллоида, преимущественно папиллярный паттерн роста опухоли.

Заключение

Представленная работа демонстрирует важность более подробного изучения морфологических характеристик папиллярного рака ЩЖ с транслокацией в генах *NTRK* и возможность использования вышеописанных критериев в клинической практике. В случае более обширной выборки можно определить большее количество специфических морфологических особенностей строения опухолей с мутациями в генах *NTRK*. Это позволит разработать морфологические критерии, что увеличит вероятность выявления мутации и назначения специфической таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Solomon J.P., Linkov I., Rosado A. et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020;33(1):38–46. DOI: 10.1038/s41379-019-0324-7.
2. Leeman-Neill R.J., Kelly L.M., Liu P. et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer* 2014;120(6):799–807. DOI: 10.1002/cncr.28484.
3. Seethala R.R., Chiosea S.I., Liu C.Z. et al. Clinical and morphologic features of ETV6-NTRK3 translocated papillary thyroid carcinoma in an adult population without radiation exposure. *Am J Surg Pathol* 2017;41(4):446–57. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000814.
4. Prasad M.L., Vyas M., Horne M.J. et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer* 2016;122(7):1097–107. DOI: 10.1002/cncr.29887.
5. Dettloff J., Seethala R.R., Stevens T.M. et al. Mammary analog secretory carcinoma (MASC) involving the thyroid gland: a report of the first 3 cases. *Head Neck Pathol* 2017;11(2):124–30. DOI: 10.1007/s12105-016-0741-6.
6. Pekova B., Sykora V., Mastnikova K. et al. NTRK fusion genes in thyroid carcinomas: clinicopathological characteristics and their impacts on prognosis. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1932. DOI: 10.3390/cancers13081932.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
8. Van der Tuin K., Ventayol Garcia M., Corver W.E. et al. Targetable gene fusions identified in radioactive iodine refractory advanced thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2019;180(4):235–41. DOI: 10.1530/EJE-18-0653.
9. Chu Y.H., Dias-Santagata D., Farahani A.A. et al. Clinicopathologic and molecular characterization of NTRK-rearranged thyroid carcinoma (NRTC). *Mod Pathol* 2020;33(11):2186–97. DOI: 10.1038/s41379-020-0574-4.

Вклад авторов

И.Л. Плакса, М.Р. Савчук: написание текста статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Швед: анализ полученных данных, научное консультирование;

Н.А. Савёлов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

I.L. Plaksa, M.R. Savchuk: writing the text of the article, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article;

N.V. Shved: analysis of the obtained data, scientific consulting;

N.A. Savelov: research design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Л. Плакса / I.L. Plaksa: <https://orcid.org/0000-0001-6600-0933>

М.Р. Савчук / M.R. Savchuk: <https://orcid.org/0000-0001-6684-2532>

Н.В. Швед / N.V. Shved: <https://orcid.org/0000-0001-6462-1875>

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.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 11.08.2021. **Принята к публикации:** 29.11.2021.

Article submitted: 11.08.2021. **Accepted for publication:** 29.11.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78



Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации

Б.Г. Пхешхова^{1,2}, А.М. Мудунов^{3,4}, Р.И. Азизян¹, М.Б. Пак³, К.Б. Ищенко¹

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

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

³Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁴кафедра онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Бэла Газраиловна Пхешхова belapkheshkhova@mail.ru

Введение. Прирост заболеваемости плоскоклеточным раком ротоглотки во всем мире в последние десятилетия дал старт множеству исследований в данной области. Благодаря этому в 2005 г. был обозначен новый этиологический фактор в развитии этого вида опухолей – вирус папилломы человека. На сегодняшний день известно, что ассоциированный с данным вирусом плоскоклеточный рак ротоглотки является заболеванием с уникальными характеристиками. Исследование эпидемиологии этой патологии на российской популяции пациентов представляется актуальной научной задачей.

Цель исследования – изучение частоты и распространенности плоскоклеточного рака ротоглотки, ассоциированного с вирусом папилломы человека, в России на примере определенной выборки пациентов.

Материалы и методы. Был проведен анализ данных 199 пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2016 по 2021 г. Исследовались частота ассоциации опухоли с вирусом папилломы человека, возраст, пол, распространенность и стадия опухолевого процесса в зависимости от p16-статуса.

Результаты. В исследованной когорте пациентов в 58,3 % случаев выявлена ассоциация опухоли с вирусом папилломы человека. Пик заболеваемости приходится на возраст от 45 до 64 лет (более 60 % случаев). У мужчин заболевание встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. У 60,9 % пациентов с p16-положительными опухолями наблюдается I стадия процесса, а у 51,2 % пациентов с p16-отрицательными новообразованиями – IV стадия.

Заключение. Полученные на отдельной выборке российских пациентов данные сопоставимы с данными мировой литературы.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак ротоглотки, вирус папилломы человека, p16, опухоли головы и шеи

Для цитирования: Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):72–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78.

Estimation of the prevalence of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian Federation

B.G. Pkheshkhova^{1,2}, A.M. Mudunov^{3,4}, R.I. Azizyan¹, M.B. Pak³, K.B. Ishchenko¹

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

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

³Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dist., Moscow Region 43081, Russia;

⁴Department of Oncology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Healthcare of the Russian Federation; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Bela Gazrailovna Pkheshkhova belapkheshkhova@mail.ru

Introduction. The increasing incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma observed globally in recent decades gave rise to research in this area. In 2005, human papillomavirus was proved to be an etiological factor of oropharyngeal squamous cell carcinoma. Currently, oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus

is believed to have some unique characteristics. The analysis of oropharyngeal squamous cell carcinoma epidemiology appears to be highly relevant.

Objective – to assess the incidence and prevalence of oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus in Russia on the example of a certain sample of patients.

Materials and methods. We analyzed medical records of 199 oropharyngeal squamous cell carcinoma patients treated in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center between 2016 and 2021. We analyzed the frequency of tumors associated with human papillomavirus, age, sex, tumor spread and stage depending on p16 status.

Results. More than half of the patients from our cohort (58.3 %) were p16-positive. The peak incidence was observed in individuals aged 45 to 64 years (more than 60 % of cases). Males were twice as likely to have p16-positive tumors than females. A total of 60.9 % of patients with p16-positive tumors had stage I disease, whereas 51.2 % of patients with p16-negative tumors had stage IV disease.

Conclusion. The results obtained for a sample of Russian patients are comparable with the findings of foreign authors.

Key words: oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus, p16, head and neck tumors

For citation: Pkeshkhova B.G., Mudunov A.M., Azizyan R.I. et al. Estimation of the prevalence of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian Federation. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(1):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78.

Введение

Рак ротоглотки (РР) является одной из наиболее встречаемых злокачественных опухолей области головы и шеи. Около 90 % из них исходят из слизистой оболочки и морфологически являются плоскоклеточными карциномами. В последние десятилетия во всем мире отмечается увеличение заболеваемости плоскоклеточным РР. Так, по данным Международного агентства по изучению рака (Centre International de Recherche sur le Cancer, CIRC), за период с 2015 по 2020 г. ее прирост составил около 20 % [1]. Еще до начала 2000-х годов основным этиологическим фактором развития плоскоклеточного рака полости рта и глотки считались табакокурение и употребление алкоголя. В 1980-е годы немецкий вирусолог Н. Zur Hausen определил, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из главных этиологических факторов развития рака шейки матки, за что впоследствии был удостоен Нобелевской премии. В 1982 г. К.К. Syrjänen впервые предположил связь между инфицированием этим вирусом и плоскоклеточным раком головы и шеи. Это положило начало множеству исследований и открытий в области вирусного канцерогенеза опухолей головы и шеи. В 2000 г. в журнале Национального института онкологии США (National Cancer Institute) было опубликовано исследование M.L. Gillison и соавт., которое подтвердило присутствие вирусной ДНК в ядрах опухолевых клеток плоскоклеточного РР [2]. В 2005 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила ВПЧ в перечень основных этиологических факторов развития РР [3].

Согласно данным ряда крупных рандомизированных исследований ВПЧ-ассоциированный плоскоклеточный РР представляет собой особый подтип опухоли, имеющий специфические клиническую картину, морфологическую и молекулярную структуру, а также патогенез. Ассоциация с ВПЧ-инфекцией при данной патологии связана с лучшими ответом на лечение, отдаленными результатами и более благоприятным

прогнозом [4]. Это делает актуальным изучение данной когорты пациентов.

Цель исследования — изучение частоты и распространенности плоскоклеточного РР, ассоциированного с ВПЧ, в России на примере определенной выборки пациентов.

Эпидемиология. Опухоли головы и шеи занимают 5-е место в мировой структуре онкологической заболеваемости [5], а РР — 5-е место в структуре всех злокачественных новообразований головы и шеи. В 2018 г. в мире было диагностировано почти 100 тыс. случаев РР и более 50 тыс. летальных исходов, связанных с ним [6]. По данным на 2019 г., в России заболеваемость злокачественными новообразованиями глотки составила 12,7 случая на 100 тыс. населения, что превысило показатели прошлых 5 лет. По статистическим данным, в нашей стране у мужчин эта патология встречается в 5,7 раза чаще, чем у женщин. Средний возраст пациентов составляет 60 лет [7].

За последние 50 лет человечество сделало огромный шаг вперед к пониманию роли ВПЧ в развитии плоскоклеточного РР. Вслед за включением ВОЗ в 2005 г. этого вируса в список основных этиологических факторов развития данного заболевания начали появляться данные, подтверждающие существенные различия в течении ВПЧ-ассоциированного и ВПЧ-неассоциированного плоскоклеточного РР. Вирус папилломы человека, особенно его 16-й генотип, способствует развитию своеобразной генетической, молекулярной, клинической и патологической формы этого злокачественного образования, характеризующейся лучшим прогнозом по сравнению с другими опухолями [2, 4, 8].

Это нашло отражение в международной классификации злокачественных опухолей Tumor, Nodus и Metastasis (TNM) 8-го пересмотра. Согласно ей, ВПЧ-ассоциированный плоскоклеточный РР выделен в нозологическую группу, имеющую особую систему стадирования, при которой даже местно-распространенные

опухоли с наличием крупных регионарных метастазов (T1–4, N1–2) относятся к I–III стадиям, а единственным критерием IV стадии является наличие отдаленных метастазов (M1).

В журнале *Lancet* были опубликованы данные, согласно которым ВПЧ занял 2-е место по частоте обнаружения (уступив только *Helicobacter pylori*) среди инфекций, вызывавших злокачественные новообразования у населения в 2018 г. [9]. При этом преобладают 16-й и 18-й типы ВПЧ. По данным крупного метаанализа, ВПЧ 16-го типа определяется в 86,7 % случаев РР, ассоциированного с данным вирусом [10].

В отличие от рака шейки матки и аногенитальной области, заболеваемость ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным РР выше в развитых странах. По данным исследования, опубликованного в 2019 г., плоскоклеточный РР, ассоциированный с ВПЧ, занял 6-е место в структуре онкологической заболеваемости белых мужчин в США [11]. Более того, ожидается, что к 2030 г. эта патология будет составлять 47 % всех опухолей головы и шеи в этой стране [12]. По данным недавнего систематического обзора, распространенность ВПЧ при РР в Европе составляет от 18 до 65 % [13].

Быстрые темпы прироста ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований ротоглотки позволяют не ставить под сомнение актуальность данной проблемы и подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований.

Патогенез. Вирусы папилломы человека представляют собой группу вирусов без оболочки, содержащих кольцевую двухцепочечную ДНК. Они обладают сильным эпителиотропным действием и могут инфицировать как слизистые оболочки, так и эпителий кожи. Пятнадцать типов ВПЧ, принадлежащих к роду α , связаны с развитием злокачественных эпителиальных поражений. Это так называемые ВПЧ высокого риска, к которым относятся ВПЧ 16-го и 18-го типов. Они определяются в 85 % случаях ВПЧ-ассоциированного рака органов головы и шеи. При этом ВПЧ 16-го типа выявляется в 95 % всех случаев [9].

Длительно персистирующая инфекция может привести к интеграции генома ВПЧ в клеточный геном, что, в свою очередь, запускает в клетках эпителия процессы, вызывающие развитие злокачественных опухолей. Стоит отметить, что интеграция ВПЧ 16-го типа обнаруживается также в диспластически измененных тканях эпителия, прилежащего к опухоли [14]. Интересно, что ВПЧ низкого риска также часто обнаруживается при доброкачественных новообразованиях слизистой оболочки ротоглотки и при папилломах гортани, но в этих случаях вирусная интеграция обнаруживается редко [14]. Канцерогенные свойства ВПЧ высокого риска объясняются способностью этой группы вирусов нарушать регуляцию функции клеточного белка p53 вирусными онкогенами *E6* и *E7*.

Считается, что вирус проникает к клеткам базального слоя через микроповреждения в плоскоклеточном эпителии, которые могут быть вызваны как экзогенными факторами (курение, сочетанная инфекция), так и самим вирусом [15]. Кроме того, эпителий крипт миндалин имеет зоны естественного прерывания лимфотетического эпителия, благодаря чему обеспечивается доступ вируса к базальному слою без необходимости повреждения эпителия. После инфицирования начинают активно экспрессироваться ранние гены ВПЧ: *E1*, *E2*, *E4*, *E5*, *E6* и *E7*. Инфицированные клетки перемещаются в верхние эпителиальные слои, реплицируют свой вирусный геном с высоким числом копий и экспрессируют поздние гены *L1*, *L2* и *E4*, которые позволяют инкапсулировать вирусные геномы в инфекционные вирусные частицы и выделиться с ороговеющей поверхности, поддерживая процесс инфицирования здоровых клеток. Белок капсида *L1* связывается с протеогликанами на поверхности базальной мембраны, что запускает каскад внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к эндоцитозу вирионов. После инвазии базальной мембраны вирусная ДНК интегрируется в геном хозяина, что часто сопровождается потерей или нарушением функций *E2* и последующей активацией экспрессии онкогенов *E6* и *E7*.

Онкопротеин *E6* блокирует один из главных белков-супрессоров опухолевого роста p53, что приводит к «выключению» программы апоптоза поврежденных вирусом клеток. Помимо этого, *E6* активирует каталитическую субъединицу теломеразы теломеразную обратную транскриптазу (TERT), благодаря чему клетка получает возможность дотраивать теломерные районы хромосом. В то же время онкопротеин *E7* взаимодействует с супрессором опухолевого роста, известным как белок ретинобластомы (pRb), и запускает процесс бесконтрольного деления клеток путем действия на S-фазу клеточного цикла. Вследствие действия вирусных онкопротеинов в клетке геном клетки-хозяина становится нестабильным, нарушаются процессы апоптоза, репарации и пролиферации, что приводит к бесконтрольному делению и иммортализации. Кроме того, блокируя pRb, онкопротеин *E7* способствует гиперэкспрессии белка p16 за счет высвобождения гена *CDKN2A*. На этом механизме основан иммуногистохимический метод определения белка p16 в клетках ВПЧ-ассоциированных опухолей [16].

Знание механизмов ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза позволяет увидеть различия молекулярно-генетического профиля вирус-ассоциированных и вирус-неассоциированных опухолей ротоглотки. Соматические мутации в гене *TP53* при ВПЧ-отрицательном РР встречаются в 86 % случаев, в то время как при ВПЧ-положительном раке сохраняется дикий тип p53. К тому же при ВПЧ-неассоциированных опухолях часто выявляются мутации в генах *CDKN2A*

(в 58 % случаев), *CCND1* (в 31 % случаев), *EGFR* (в 15 % случаев), *MYC* (в 14 % случаев), а для ВПЧ-ассоциированных опухолей характерны потеря *TRAF3*, активирующие мутации *PIK3CA* и амплификация *E2F1* [17].

Все эти различия в очередной раз указывают на то, что ВПЧ-ассоциированный и ВПЧ-неассоциированный плоскоклеточный РР — это 2 разные нозологии, для диагностики и лечения которых нужно использовать различные подходы.

Методы обнаружения вируса папилломы человека.

На сегодняшний день существуют 3 основных метода выявления ВПЧ при плоскоклеточном РР.

Основным методом является обнаружение вирусного белка p16 при иммуногистохимическом исследовании образцов опухолевой ткани с помощью мышиных антител. Известно, что p16 является суррогатным маркером активности ВПЧ, концентрация которого в опухоли увеличивается под действием вирусного онкогена *E7*. Для подтверждения вирусного онкогенеза необходимо обнаружение умеренной и выраженной ядерной и цитоплазматической экспрессии p16 по крайней мере в 70 % опухолевых клеток. Данный метод отличается доступностью и относительной дешевизной, что позволяет использовать его практически в любой патоморфологической лаборатории. Его чувствительность составляет 94–100 %, а специфичность — 79–91 % [18]. Однако необходимо помнить, что повышенная экспрессия p16 может наблюдаться и при ВПЧ-неассоциированном раке вследствие спорадических мутаций в гене pRb, поэтому данный тест не применим к другим локализациям плоскоклеточного рака области головы и шеи [19].

Еще одним методом определения ВПЧ является обнаружение ДНК данного вируса. Это можно сделать либо путем амплификации мишени (полимеразной цепной реакции, ПЦР), либо с помощью амплификации сигнала (гибридизации *in situ*, ISH). Полимеразная цепная реакция обладает высокой чувствительностью, но малой специфичностью. Это обуславливает большое количество ложноположительных результатов в связи с возможностью попадания вируса другого типа. Гибридизация ДНК *in situ* характеризуется высокой специфичностью (от 88 до 100 %), но ограниченной чувствительностью (от 83 до 88 %), что обусловлено обилием копий ВПЧ и доступностью мишени для гибридизации. Кроме того, данная методика является дорогостоящей, поэтому она и нечасто применяется в рутинной клинической практике.

Еще одним методом выявления ВПЧ служит обнаружение РНК этого вируса путем гибридизации *in situ*. Однако в связи с трудностями воспроизведения и дорогостоящей в настоящее время он используется только в исследовательских целях.

В 2018 г. Коллегия американских патологов (College of American Pathologists, CAP) опубликовала рекоменда-

ции по тестированию ВПЧ при раке головы и шеи. Обнаружение суррогатного маркера p16 при иммуногистохимическом исследовании как первичного очага, так и метастатических очагов, является «золотым стандартом» определения этого вируса. Дополнительное (подтверждающее) тестирование, такое как ПЦР, может быть использовано на усмотрение патоморфолога и лечащего врача [18].

Материалы и методы

Мы проанализировали данные 199 пациентов с плоскоклеточным РР, наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2016 по 2021 г.

В исследование были включены 133 (66,8 %) мужчины и 66 (33,2 %) женщин. Таким образом, соотношение пациентов мужского и женского пола составило 2:1.

У всех пациентов был определен ВПЧ-статус с помощью иммуногистохимического исследования ранее подготовленных образцов опухолевой ткани (как первичного очага, так и метастазов) с использованием антитела P16 (клон DSC-50) на платформе иммуногистостейнера BOND III. В качестве внешнего позитивного контроля применялись образцы биопсии шейки матки с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением тяжелой степени. Положительный ВПЧ-статус устанавливался при наличии умеренной/сильной ядерной и/или цитоплазматической экспрессии более чем в 70 % опухолевых клеток.

У 116 (58,3 %) пациентов наблюдалась выраженная ядерная и цитоплазматическая экспрессия белка p16 не менее чем в 70 % опухолевых клеток. В этих случаях опухоли считались ВПЧ-положительными. У 83 (41,7 %) больных данной экспрессии не отмечалось, и они были признаны ВПЧ-отрицательными, что соответствует данным мировой литературы.

Большинство пациентов (62,8 %) находились в возрастной группе от 45 до 64 лет независимо от p16-статуса. У 72 (62,0 %) из них он был положительным, а у 53 (63,8 %) — отрицательным, что соответствует данным мировой литературы. Заболеваемость РР в незначительной степени зависела от пола и была максимальной в группах мужчин от 45 до 54 лет (32,3 %) и женщин от 55 до 64 лет (34,8 %) (рис. 1). Интересно, что у больных до 45 лет РР встречался в 3 раза чаще в группе с p16+ (27 (23,3 %) случаев), чем в группе с p16– (7 (8,4 %) случаев). У пациентов старше 65 лет с отрицательным p16-статусом это заболевание наблюдалось в 2 раза чаще, чем у пациентов этого возраста с положительным p16-статусом: 23 (27,7 %) и 17 (14,7 %) случаев соответственно.

В подавляющем большинстве случаев опухоль локализовалась в области боковой стенки ротоглотки ($n = 128$; 64 %) (рис. 2). Второй по частоте

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Table. 1. Distribution of patients depending on gender and age

Возраст, лет Age, years	Мужчины, абс. (%) Men, abs. (%)	Женщины, абс. (%) Women, abs. (%)	Всего, абс. (%) Total, abs. (%)
25–34	1 (0,8)	3 (4,5)	4 (2)
35–44	21 (15,7)	9 (13,7)	30 (15,1)
45–54	43 (32,3)	21 (31,8)	64 (32,2)
55–64	38 (28,6)	23 (34,8)	61 (30,6)
65–74	29 (21,8)	10 (15,2)	39 (19,6)
75–80	1 (0,8)	0	1 (0,5)
Итого <i>Total</i>	133 (66,8)	66 (33,2)	199 (100)

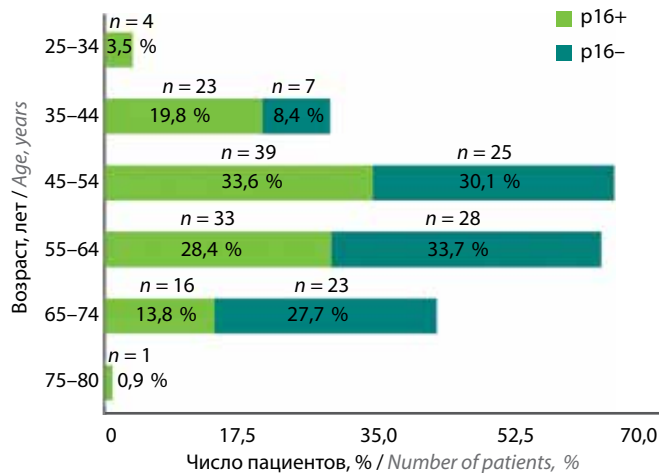


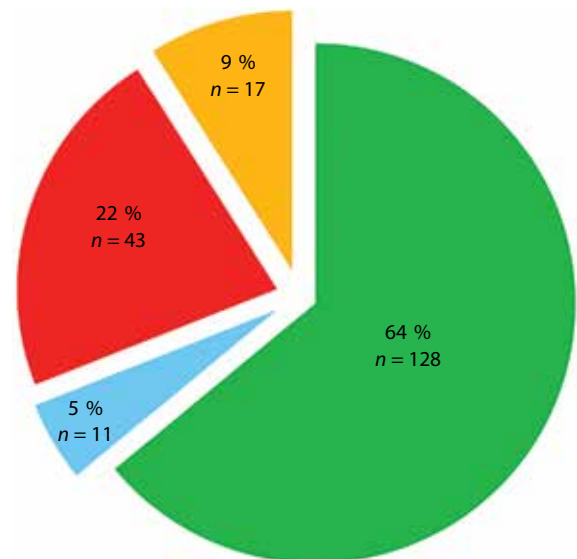
Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста и p16-статуса опухоли

Fig. 1. Distribution of patients depending on age and p16 tumor status

встречаемости была локализация в области корня языка (43 (22 %) случая). Реже всего наблюдались опухоли, локализованные в области мягкого неба и задней стенки ротоглотки: в 17 (9 %) и 11 (5 %) случаях соответственно.

В ходе дальнейшего анализа были использованы ранее описанные рекомендации по стадированию РР (TNM 8-го пересмотра), разработанные Международным союзом по борьбе с раком (International Union Against Cancer, UICC), согласно которым основным критерием определения стадии РР является p16-статус в опухоли.

При анализе критерия N в группе с положительным p16-статусом были получены следующие данные. Наличие регионарных метастазов (N+) отмечено у 84 (73 %) пациентов, а отсутствие поражения



■ Боковая стенка (небная дужка, небная миндалина) / Lateral wall (palatoglossal arch, palatine tonsil)
 ■ Задняя стенка / Posterior wall
 ■ Корень языка (язычная миндалина) / Tongue root (lingual tonsil)
 ■ Мягкое небо (глоточная миндалина) / Soft palate (pharyngeal tonsil)

Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли

Fig. 2. Distribution of patients depending on the localization of the tumor

регионарного лимфоколлектора (N0) — у 31 (27 %). У больных с отрицательным p16-статусом в 54 (60,1 %) случаях также наблюдались регионарные метастазы, а у больных с N0 — в 29 (34,9 %) случаях (табл. 2).

При детальном анализе группы N+ отмечена следующая тенденция. При ВПЧ-ассоциированном опухолевом процессе в 65 (77,4 %) случаях регионарное метастазирование соответствовало критерию N1. Поражение, соответствующее критерию N2, отмечалось в 4 раза реже — в 15 (17,9 %) случаях. Метастазы N3 выявлены всего у 4 (4,7 %) пациентов.

Иная картина наблюдалась в группе пациентов с отрицательным p16-статусом. Большая часть регионарных метастазов (20 (37 %) случаев) соответствовала критерию N2b. Немного реже встречалось поражение N1 — в 17 (31,5 %) случаях. Поражение лимфатических узлов стадии N3 встречалось одинаково редко как в группе с p16—, так и в группе с p16+, и составило 5,6 %. Эти различия в большей степени можно объяснить изменениями критериев стадирования в зависимости от статуса p16 в TNM 8-го пересмотра.

В нашем исследовании у пациентов с I стадией опухолевого процесса чаще (в 70 (60,9 %) случаев) наблюдались p16-ассоциированные опухоли. У больных с p16-неассоциированными новообразованиями заболевание I стадии встречалось в 6 (7,5 %) случаях (рис. 3). В группе пациентов с положительным p16-статусом II стадия опухолевого процесса наблюдалась чаще, чем в группе пациентов с отрицательным p16-статусом:

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от p16-статуса и критерия N

Table 2. Distribution of patients depending on p16 status and criterion N

Поражение регионарных лимфатических узлов, абс. (%) Lesion of regional lymph nodes, abs. (%)	p16+, абс. (%) p16+, abs. (%)	p16–, абс. (%) p16–, abs. (%)
cN:		
cN0	31 (27,0)	29 (34,9)
cN+	84 (73,0)	54 (60,1)
всего total	115 (100)	83 (100)
N+:		
N1	65 (77,4)	17 (31,5)
N2	15 (17,9)	—
N2a	—	8 (14,8)
N2b	—	20 (37,0)
N2c	—	6 (11,1)
N3	4 (4,7)	—
N3a	—	1 (1,9)
N3b	—	2 (3,7)
всего total	84 (100)	54 (100)

28,7 % ($n = 33$) против 16,3 % ($n = 13$), а III стадия – в 2 раза чаще в группе с p16-неассоциированными опухолями по сравнению с p16-ассоциированными опухолями: 25 % ($n = 20$) против 10,4 % ($n = 12$). Хотелось бы отметить, что заболевание IV стадии встречалось только в группе больных с отрицательным p16-статусом и составило более 50 % всех случаев p16-отрицательных опухолей (51,2 %; $n = 41$). На рис. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от p16-статуса и стадии опухолевого процесса.

Результаты

Согласно полученным нами данным, соотношение заболевших плоскоклеточным РР в России мужчин и женщин составляет 2:1. В 58,3 % случаев опухоль была ассоциирована с ВПЧ (являлась p16-положительной). Более чем в 60 % случаев (независимо от ВПЧ-статуса) возраст пациентов составил от 45 до 64 лет. Большинство больных до 45 лет имели ВПЧ-ассоциированный опухолевый процесс. Чаще всего опухоль развивалась в области боковой стенки ротоглотки (в 64 % случаев). У больных с положительным p16-статусом 77,4 %

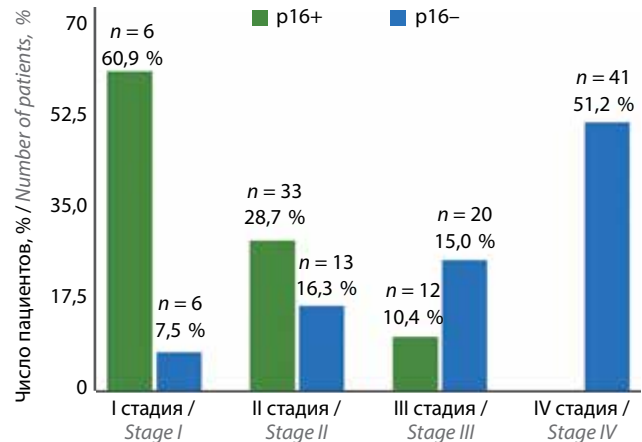


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от p16-статуса и стадии опухолевого процесса

Fig. 3. Distribution of patients depending on p16 status and tumor stage

регионарных метастазов соответствовали критерию N1, тогда как у больных с отрицательным p16-статусом в основном (в 37 % случаев) встречалось поражение регионарного лимфоколлектора, соответствующего критерию N2b. Ассоциированные с ВПЧ опухоли в 60,9 % случаев представлены I стадией опухолевого процесса, тогда как ВПЧ-неассоциированные опухоли – IV стадией (в 51,2 % случаев).

Заключение

Впервые на большом клиническом материале с использованием современных методов молекулярной диагностики проведена оценка эпидемиологии ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного РР в российской популяции пациентов. У 58,3 % пациентов с данным заболеванием выявлена ассоциация опухоли с ВПЧ. Более 60 % больных находятся в возрастной группе от 45 до 60 лет. У мужчин заболевание встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. В 64 % случаев опухоль развивается в области боковой стенки ротоглотки. У большинства (60,9 %) пациентов с p16-положительными опухолями наблюдается I стадия опухолевого процесса, тогда как у большей части пациентов (в 51,2 % случаев) – с p16-отрицательными новообразованиями – IV стадия. Полученные результаты соответствуют данным мировой литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
- Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709–20. DOI: 10.1093/jnci/92.9.709.
- Arbyn M., Bosch X., Cuzick J. et al. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Human papillomaviruses. Lyon: World Health Organization, 2007. 670 p. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>.
- 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.

5. Cancer incidence in five continents. Ed. by D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay et al. IARC CancerBase Vol. 1–8. No. 7. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2005.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, A.O. Shahzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena – branch of the FGBU NMIC of radiologii Russian Ministry of Health, 2020. 239 p. (In Russ.)].
7. 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. *J Clin Oncol* 2018;36(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
8. Fakhry C., Westra W.H., Wang S.J. et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 2017;123(9):1566–75. DOI: 10.1002/cncr.30353.
9. 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):e180–190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
10. O'Rourke M.A., Ellison M.V., Murray L.J. et al. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2012;48(12):1191–201. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.06.019.
11. 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):1660–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0038.
12. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4596.
13. Stjærnstrøm 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.
14. Mooren J.J., Gültekin S.E., Straetmans J.M. et al. P16 (INK4A) immunostaining is a strong indicator for high-risk-HPV-associated oropharyngeal carcinomas and dysplasias, but is unreliable to predict low-risk-HPV-infection in head and neck papillomas and laryngeal dysplasias. *Int J Cancer* 2014;134(9):2108–17. DOI: 10.1002/ijc.28534.
15. Visalli G., Riso R., Facciola A. et al. Higher levels of oxidative DNA damage in cervical cells are correlated with the grade of dysplasia and HPV infection. *J Med Virol* 2016;88(2):336–44. DOI: 10.1002/jmv.24327.
16. Prigge E.S., Arbyn M., von Knebel Doeberitz M., Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a 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.
17. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129.
18. 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.
19. Мудунов А.М. Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2018; 17(5):100–5. [Mudunov A.M. Human papillomavirus is a new etiological factor in the development of head and neck cancer. Problems and prospects of their solution. *Epidemiologiya i vakcino-profilaktika* = Epidemiology and Vaccine Prevention 2018;17(5):100–5. (In Russ.)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105.

Вклад авторов

Б.Г. Пхешхова: анализ публикаций по теме статьи, проведение исследовательской работы, анализ статистических данных, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование;

Р.И. Азизян: научное консультирование, научное редактирование;

М.Б. Пак: участие в мультидисциплинарной команде исследователей, научное редактирование;

К.Б. Ищенко: проведение морфологической диагностики, участие в мультидисциплинарной команде исследователей.

Authors' contribution

B.G. Pkheshkhova: analysis of publications on the topic on the article's theme, conducting research, analyzing statistical data, article writing;

A.M. Mudunov: study design development, scientific editing, scientific consulting;

R.I. Azizyan: scientific consulting, scientific editing;

M.B. Pak: participation in a multidisciplinary team of researchers, scientific editing;

K.B. Ishchenko: morphological diagnostics, participation in a multidisciplinary team of researchers.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>

Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>

М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

К.Б. Ищенко / K.B. Ishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7667-3306>

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: 24.12.2021. Принята к публикации: 19.01.2022.

Article submitted: 24.12.2021. Accepted for publication: 19.01.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-79-85



Распространенность и проблемы организации медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта (на примере Томской области)

Д.Е. Михалев¹, О.Д. Байдик¹, М.Р. Мухамедов^{1,2}, П.Г. Сысолятин³

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

²Научно-исследовательский институт онкологии, Онкологическая клиника ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634028 Томск, ул. Савиных, 12/1;

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Михалев dm199412@gmail.com

Введение. Одна из обсуждаемых и актуальных проблем современной онкологии – диагностика и организация помощи пациентам с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.

Цель исследования – провести анализ распространенности, структуры, качества первичной диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ, выявить проблемы организации медицинской помощи взрослому населению с предопухолевыми заболеваниями полости рта в Томске и Томской области.

Материалы и методы. За период с 2014 по 2019 г. проведено обследование и лечение 1644 пациентов по поводу заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. У всех больных выявлены основные жалобы и анамнез заболевания, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, проведена оценка состояния слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (визуальный осмотр). Для оценки качества первичной диагностики заболевания слизистой оболочки полости рта проанализированы данные медицинской карты стоматологического больного, направления врачей-стоматологов, данные анамнеза.

Результаты. В общей структуре патологии слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ примерно у 1/4 (25,7 %) пациентов диагностированы предраковые заболевания: лейкоплакия (12,5 %), красный плоский лишай (10,8 %), вирусные папилломы (2,0 %) и хейлит Манганотти (0,4 %). Злокачественные новообразования полости рта на разной стадии установлены в 8,3 % случаев. При ретроспективном анализе ошибок выявлено: в 100 % случаев при лейкоплакии, красном плоском лишае, кандидозе и стоматите не указана форма заболевания; в 22 % случаев от общего числа пациентов с лейкоплакией полости рта диагноз поставлен ошибочно, из них в 50 % случаев ошибочно поставленного диагноза лейкоплакии (10,2 % от общего числа) выявлялся плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Средний срок ожидания пациентами приема врача-онколога составил $44,3 \pm 10,0$ дня.

Заключение. Результаты свидетельствуют о высокой распространенности (25,7 %) предраковой патологии в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта, а также о длительном ожидании пациентами начала специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, малигнизация, первичная диагностика, организация медицинской помощи

Для цитирования: Михалев Д.Е., Байдик О.Д., Мухамедов М.Р., Сысолятин П.Г. Распространенность и проблемы организации медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта (на примере Томской области). Опухоли головы и шеи 2022;12(1):79–85. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-79-85.

Prevalence and organization problems of medical care to patients with precancer oral cavity mucosa diseases (on the Tomsk Region example)

D.E. Mikhalev¹, O.D. Baydik¹, M.R. Mukhamedov^{1,2}, P.G. Sysolyatin³

¹Siberian State Medical University; 2 Moskovsky trakt, Tomsk 634050, Russia;

²Cancer Research Institute, Oncology clinic, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 12/1 Savinykh St., Tomsk 634028, Russia;

³Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyi Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia

Contacts: Dmitriy Evgenevich Mikhalev dm199412@gmail.com

Introduction. Nowadays discussed and actual issues of modern oncology are the diagnostics problems and care organization for patients with oral mucosa and lips precancerous diseases.

Study purposes – to analyze the prevalence, structure, and primary diagnosis quality of oral mucosa and lips precancerous diseases and to identify the organizing medical care problems for the adult population with the oral cavity precancerous diseases in residents of Tomsk city and Tomsk Region.

Materials and methods. For the period 2014–2019 1,664 patients were examined and treated for oral mucosa and lips diseases. The main complaints and medical history were clarified in all patients, according to the recommendations of the World Health Organization, assessed the state of the oral mucosa and lips according to the visual inspection data. To assess the primary diagnosis quality of an oral mucosa disease, we analyzed the data from a dental patient's medical record, dentist's referrals, and anamnesis data.

Results. In the general oral mucosa and lips pathology structure almost a quarter (25.7 %) of patients were diagnosed with precancerous diseases – leukoplakia (12.5 %), lichen planus (10.8 %), viral papillomas (2.0 %) and Manganotti cheilitis (0.4 %). Malignant neoplasms of the oral cavity at different stages was established in 8.3 % of cases. A retrospective errors analysis revealed that in 100 % of leukoplakia, lichen planus, candidiasis and stomatitis cases the disease form was not indicated. In 22 % cases out of the total number of oral leukoplakia patients, the diagnosis was made mistakenly. In 12 cases of malignant neoplasm underdiagnoses, lichen planus and oral mucosa candidiasis prevailed. In half of the cases of the mistakenly diagnosed oral leukoplakia (10.2 %), oral cavity squamous cell carcinoma was detected. The average waiting time for the oncologist's appointment was 44.3 ± 10 days.

Conclusion. The results indicate a high prevalence of precancerous pathology in the oral mucosa structure diseases (25.7 %) and a long wait for specialized medical care.

Key words: precancerous diseases of the oral mucosa, malignancy, primary diagnosis, organization of medical care

For citation: Mikhalev D.E., Baydik O.D., Mukhamedov M.R., Sysolyatin P.G. Prevalence and organization problems of medical care to patients with precancer oral cavity mucosa diseases (on the Tomsk Region example). *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumor 2022;12(1):79–85. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-79-85.

Введение

Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР) и красной каймы губ (ККГ) относятся к одному из важнейших онкологических аспектов в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. По данным многих авторов, предраковые заболевания почти всегда предшествуют злокачественным новообразованиям (ЗНО), и даже сторонники концепции развития карцином *de novo* признают непредсказуемость предраковых состояний [1]. В условиях наблюдающегося роста заболеваемости и смертности от плоскоклеточного рака полости рта своевременная диагностика и лечение прекарцинозов может быть действенной мерой профилактики ЗНО челюстно-лицевой области [2, 3].

Несмотря на имеющиеся подробные разработки организационной системы выявления, лечения и диспансерного наблюдения пациентов с предраковыми заболеваниями СОПР и ККГ, в стоматологии, к сожалению, практически отсутствует так называемый многоуровневый подход к ведению такого рода больных. Ситуацию осложняют нерешенные вопросы клинической диагностики предрака, трудности дифференциации с началом малигнизации. В России абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНО губы и полости рта составило 11 989 (2018 г.)

и 11 977 (2019 г.) случаев, а среднегодовой темп прироста показателей заболеваемости вышеупомянутой локализации за период с 2009 по 2019 г. – 2,98 % [4]. Накопленные статистические данные свидетельствуют о высоком числе впервые установленных ЗНО челюстно-лицевой области на III и IV стадиях, что указывает на недостаточную онкологическую настороженность у врачей-стоматологов [5], поэтому раннее выявление предраковых заболеваний СОПР и ККГ должно стать обязательной частью всех стоматологических осмотров.

Анализ распространенности, структуры, особенностей клинического течения заболеваний СОПР и ККГ у населения конкретного региона Российской Федерации позволит определить потребности в оказании специализированной стоматологической помощи, установить первоочередные задачи по повышению качества диагностики и лечения пациентов с патологией полости рта.

Цель исследования – провести анализ распространенности, структуры, качества первичной диагностики предраковых заболеваний СОПР и ККГ и выявить проблемы организации медицинской помощи в Томске и Томской области взрослому населению с предопухолевыми заболеваниями полости рта.

Материалы и методы

За период с 2014 по 2019 г. на базе кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1» Томска, онкологической клиники Научно-исследовательский институт онкологии (ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»), ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» проведены обследование и лечение 1664 пациентов по поводу СОПР и ККГ. Комплексное обследование выполнено согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (1980).

Проведен опрос всех пациентов (зафиксированы основные жалобы и анамнез заболевания), оценено состояние СОПР и ККГ по данным визуального осмотра. Выполнены цитологическое и гистологическое исследования биопсийного материала (в 100 % случаев), микробиологическое — по показаниям. Особое внимание обращали на вредные привычки: курение, употребление крепких спиртных напитков, потребление жевательного табака. Учитывались сопутствующие заболевания, установленные по результатам обследования участкового терапевта, эндокринолога, гастроэнтеролога, дерматолога и кардиолога.

Для оценки качества первичной диагностики заболевания СОПР проанализированы данные медицинских карт стоматологических больных, направления врачей-стоматологов, данные анамнеза. Проанализирована полнота формулирования клинического диагноза, определено процентное содержание диагностических ошибок, случаев гипер- и гиподиагностики. Результаты исследования обрабатывались методом вариационной статистики.

Результаты

В общей популяции пациентов установлено, что женщин было больше, чем мужчин (66,6 и 33,4 % соответственно). Возраст больных варьировал от 18 до 93 лет, средний возраст составил $59,8 \pm 7,2$ года ($59,5 \pm 10,8$ — у женщин, $60,5 \pm 3,6$ года — у мужчин). Из них жители Томска — 53,1 %, Томской области — 46,9 %.

В общей структуре патологии СОПР и ККГ почти у 2/3 (59,1 %) пациентов выявлены кандидоз и стоматит. Более чем у 1/4 (25,7 %) больных диагностированы предраковые заболевания СОПР и ККГ: лейкоплакия (12,5 %), красный плоский лишай (10,8 %), вирусные папилломы (2,0 %) и хейлит Манганотти (0,4 %). В 8,3 % случаев установлены ЗНО полости рта на разных стадиях (табл. 1).

В соответствии с поставленной целью проведен углубленный анализ данных пациентов с предопухольными заболеваниями СОПР и ККГ (лейкоплакия, красный плоский лишай, вирусные папилломы, хейлит Манганотти) и ЗНО. Из 596 больных с предраковыми

Таблица 1. Общая структура и частота выявления заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (2014–2019)*

Table 1. General structure and frequency of the oral mucosa and the red border of the lips detection (2014–2019)*

Заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ Oral mucosa diseases	Абсолютное значение Absolute value	Относительное значение, % Relative value, %
Травматические поражения Traumatic lesions		
Травматическая язва Traumatic ulcer	35	2,0
Радиомукозит Radiomucositis	12	0,7
Инфекционные заболевания Infectious diseases		
Кандидоз Candidiasis	397	22,6
Сифилис Syphilis	2	0,1
Стоматит Stomatitis	512	29,2
Глоссит Glossitis	56	3,2
Аллергические заболевания Allergic diseases		
Многоформная экссудативная эритема Exudative erythema multiforme	2	0,1
Стоматит Stomatitis	129	7,3
Глоссит Glossitis	12	0,7
Изменения слизистой оболочки рта при дерматозах Changes in the oral mucosa with dermatoses		
Пузырчатка Pemphigus	1	0,1
Красный плоский лишай Oral lichen planus	188	10,8
Предраковые заболевания, доброкачественные и злокачественные новообразования Precancerous diseases, benign and malignant tumors		
Папиллома Papilloma	36	2,0
Лейкоплакия Oral leukoplakia	219	12,5
Хейлит Манганотти Cheilitis abrasiva precancerosa	7	0,4
Злокачественное новообразование полости рта (стадия): Malignant tumor (stage):		
I	146	8,3
II	19	1,1
III	49	2,8
IV	46	2,6
Всего Total	32	1,8
	1754	100

*Классификация заболеваний, принятая в ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (1989).

*The classification of diseases of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (1989).

заболеваниями и ЗНО полости рта мужчин — 266, женщин — 330. Распределение пациентов по возрасту: до 30 лет — 39, 31–40 лет — 51, 41–50 лет — 92, 51–60 лет — 188, 61–70 лет — 158, свыше 70 лет — 68 больных. Таким образом, соотношение мужчин и женщин составило 1:1,2, а преобладающий возрастной контингент находился в диапазоне 41–70 лет (84,8 %).

Анализ распространенности опухоли у 146 пациентов (80 мужчин и 66 женщин) с ЗНО полости рта показал, что у мужчин I стадия заболевания наблюдалась в 8 случаях, II стадия — в 23, III стадия — в 28, IV стадия — в 21, а у женщин I стадия — в 11, II стадия — в 26, III стадия — в 19, IV стадия — в 10 случаях. Таким образом, у мужчин регистрировались распространенные ЗНО, однако за медицинской помощью они обращались на более поздних стадиях заболевания, чем женщины.

При анализе динамики заболеваемости предраковыми заболеваниями и ЗНО СОПР и ККГ за период 2014–2019 гг. отмечено увеличение случаев лейкоплакии в 2,4 раза, красного плоского лишая — в 4 раза (табл. 2). Число лиц с диагностированными ЗНО полости рта остается относительно постоянным.

Таблица 2. Динамика предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и злокачественных новообразований (2014–2019)

Table 2. Dynamics of oral mucosa precancerous diseases and malignant neoplasms (2014–2019)

Нозология Nosology	Год Year					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Красный плоский лишай (n = 48) Oral lichen planus (n = 48)	4	5	7	11	5	16
Лейкоплакия (n = 219) Leukoplakia (n = 219)	22	32	37	46	30	52
Папилломы (n = 36) Papillomas (n = 36)	4	6	5	6	7	8
Хейлит Манганотти (n = 7) Cheilitis abrasiva precancerosa (n = 7)	1	0	1	1	2	2
Злокачественные новообразования полости рта (n = 146) Malignant neoplasm of the oral cavity (n = 146)	31	17	25	22	25	26

Очаги лейкоплакии преимущественно располагались в следующих зонах: язык (30,6 %), нижняя губа (23,7 %), дно полости рта (18,0 %), десна (15,5 %). Реже лейкоплакия встречалась на небе (8,2 %) и щеках (4,0 %). Простая (плоская) лейкоплакия наблюдалась в 55,5 % случаев, веррукозная — в 24,3 %, эрозивно-язвенная — в 16,2 %, лейкоплакия Таппейнера — в 4 %.

Элементы поражения красным плоским лишаем в основном зафиксированы на щеках и в ретромолярной области (55,9 %), на языке (18,0 %), реже — на десне (21,3 %). В 35,6 % случаев десневая локализация элементов красного плоского лишая имела генерализованные формы, распространяющиеся на 3–4 зоны СОПР. Лишь в 5 % случаев отмечались изолированные десневые формы красного плоского лишая, протекающие по типу десквамативного гингивита.

В структуре патологии красного плоского лишая преобладали эрозивно-язвенная (37,9 %) и типичная (34,5 %) формы заболевания, тогда как встречаемость атипичной и экссудативно-гиперемической форм составила 13,8 и 14,9 % соответственно. За последние 6 лет прослеживается стойкая тенденция к увеличению числа пациентов с красным плоским лишаем СОПР (см. табл. 2). За этот период увеличилось и число случаев с эрозивно-язвенной формой: 1 — в 2014, 7 — в 2019 г. При этом частота встречаемости типичной формы уменьшилась в 2 раза. Однако обращаемость пациентов с атипичной формой за данный промежуток времени относительно постоянна.

Выявлено, что папилломы преимущественно локализовались в переднем отделе и по краю языка (табл. 3), а ЗНО полости рта I стадии встречались на альвеолярном отростке, дне полости рта и языке. Определены встречаемость и распределение предраковых заболеваний и ЗНО по локализации элементов поражения (см. табл. 3).

В основном ЗНО полости рта выявлены на языке (31,5 %), дне полости рта (19,2 %), десне (8,2 %). Злокачественные новообразования I стадии диагностированы врачом-онкологом. Эта группа пациентов неоднократно обращалась к врачу-стоматологу в течение года. По локализации опухолевого процесса больные распределились следующим образом: у 2 пациентов ЗНО — в передней трети языка и переднем отделе полости рта, у 2 больных — поражение задней трети языка и задних отделов. При II–IV стадиях заболевания новообразования преимущественно располагались на языке и слизистой дна полости рта (в 48 (64 %) случаях). Поражение дна полости рта и альвеолярного отростка встречалось в 17 случаях, 3 областей (языка, дна полости рта, альвеолярного отростка) — в 10. Изолированное поражение ЗНО 1 анатомической области наблюдалось у 25 % пациентов, поражение 2 и более анатомических областей — у 50 %. У 35 (92 %) больных с ЗНО губы выявлена II–IV стадия заболевания. Из них 26 (75 %) обратились к врачу-онкологу самостоятельно, 7 (20 %) — направлены врачом-стоматологом, 2 (5 %) — участковым терапевтом, врачом-хирургом или врачом общей практики.

С 2013 г. на территории Томской области разработан алгоритм организации оказания медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями

Таблица 3. Локализация и встречаемость заболеваний слизистой оболочки полости рта

Table 3. Localization and prevalence of the oral mucosa diseases

Нозология Nosology	Встречаемость заболевания в зависимости от локализации, абс. (%) The incidence of the disease depending on the localization, abs. (%)					
	Нижняя губа Underlip	Язык Tongue	Дно полости рта Bottom of the oral cavity	Щеки Cheeks	Небо Palate	Альвеолярный отросток и десна Alveolar bone and gums
Красный плоский лишай ($n = 188$) Oral lichen planus ($n = 188$)	0 (0)	45 (23,9)	0 (0)	105 (55,9)	15 (7,9)	23 (12,2)
Лейкоплакия ($n = 219$) Leukoplakia ($n = 219$)	52 (23,8)	67 (30,6)	39 (17,8)	9 (4,1)	18 (8,2)	34 (15,5)
Папиллома ($n = 36$) Papilloma ($n = 36$)	0 (0)	30 (83,3)	0 (0)	0 (0)	1 (2,8)	2 (5,6)
ЗНО полости рта ($n = 146$) (стадия): Malignant neoplasm of the oral cavity, $n = 146$ (stage):						
I ($n = 19$)	3 (2,0)	4 (2,7)	4 (2,7)	0 (0)	5 (3,4)	3 (2,0)
II ($n = 49$)	15 (10,3)	16 (11,0)	7 (4,8)	1 (0,7)	6 (4,1)	4 (2,8)
III ($n = 46$)	13 (8,9)	15 (10,3)	9 (6,2)	3 (2,0)	5 (3,4)	1 (0,7)
IV ($n = 32$)	7 (4,8)	11 (7,5)	8 (5,5)	2 (1,4)	0 (0)	4 (2,8)

(распоряжение Департамента здравоохранения Томской области № 406 от 18.07.2013), предполагающий три этапа работы с такими больными: 1-й этап — первичная медико-санитарная помощь, 2-й этап — первичная специализированная онкологическая помощь, 3-й этап — специализированная помощь, в том числе высокотехнологичная. При этом время от момента обращения пациента за первичной специализированной помощью до постановки окончательного диагноза не должно превышать 10 рабочих дней. Однако исследование показало, что на практике средний срок ожидания больными приема врача-онколога составил $44,3 \pm 10,0$ дня.

Основные жалобы пациентов с предраковыми заболеваниями полости рта — чувства жжения, стянутости, шероховатости и необычный вид СОПР. В частности, больные с лейкоплакией СОПР в основном жаловались на чувство стянутости и шероховатости в месте образования патологического элемента, жжение в полости рта и боль во время приема пищи. Основные жалобы пациентов с красным плоским лишаем — боль и жжение СОПР во время приема острой и грубой пищи. При папилломах пациенты отмечали наличие безболезненного образования в полости рта. При ЗНО полости рта жалобы различались в зависимости от стадии: при I–II стадии плоскоклеточного рака СОПР больные отмечали безболезненный и быстро увеличивающийся в размере первичный очаг; при III–IV стадии появлялись боль, затруднения во время приема пищи, неприятный запах, иногда кровоточивость.

При ретроспективном анализе ошибок выявлено, что в случаях лейкоплакии, красного плоского лишая,

кандидоза и стоматита в 100 % случаев не указывалась форма заболевания. В 12 % случаев гиподиагностики ЗНО полости рта выставлен диагноз «красный плоский лишай и кандидоз СОПР». В 22 % случаев от общего числа пациентов с лейкоплакией полости рта диагноз поставлен ошибочно. Настораживает тот факт, что в половине этих случаев (10,2 %) выявлялся плоскоклеточный рак СОПР.

Обсуждение

Во всем мире заболеваемость и смертность от плоскоклеточного рака СОПР по-прежнему остается высокой. По данным статистики, плоскоклеточный рак СОПР и ККГ составляет 90–95 % всех ЗНО данной области, а в 30–80 % случаев на момент осмотра выявляются регионарные метастазы [6, 7]. Несмотря на большую долю потенциально злокачественных заболеваний СОПР, мировая статистика по распространенности данных нозологий представлена исследованиями лишь по отдельным патологиям.

Как показало настоящее исследование, злокачественные заболевания СОПР составили 25,7 %. Суммарная доля ЗНО полости рта и потенциально злокачественных заболеваний СОПР достигает 34,0 %, т. е. у 1/3 пациентов с заболеванием СОПР есть риск возникновения рака или уже развившийся плоскоклеточный рак. По данным исследований, от 16 до 62 % случаев плоскоклеточного рака полости рта связаны с уже существующей лейкоплакией [8].

Выявленная высокая распространенность лейкоплакии и красного плоского лишая в структуре заболеваний СОПР, а также вероятность их малигнизации,

наличие гиподиагностики и факторов риска совокупно определяют необходимость исследования данных нозологий. Распространенность в структуре заболеваний СОПР и процент распределения по локализации лейкоплакии СОПР и ЗНО практически совпадает, что косвенным образом может указывать на связь между данными нозологиями. Стоит отметить, что резкое увеличение случаев лейкоплакии СОПР происходит после 45 лет [8]. Данный факт может быть связан с наличием большого числа факторов риска у пациентов: употреблением жевательного табака, курением в сочетании с патологией желудочно-кишечного тракта и эндокринной систем, что соответствует данным других исследований [8]. Высокий процент диагностических ошибок, выявление плоскоклеточного рака в половине случаев гиподиагностики актуализируют необходимость формирования более качественного подхода к диагностике лейкоплакии СОПР, особенно в профессиональной среде врачей-стоматологов. Несмотря на большое число работ, посвященных необходимости онконастороженности врачей-стоматологов, настоящая работа показала, что ее в большей степени проявляют сами пациенты. К сожалению, больные обращаются в специализированные учреждения на поздних стадиях развития ЗНО, что негативным образом сказывается на результатах лечения и качестве жизни пациентов.

За исследованные 5 лет (2014–2019) выявлен тревожный фактор — рост предраковых заболеваний. Очаги лейкоплакии и красного плоского лишая длительное время не вызывают у пациентов жалоб, в связи с чем продолжительность заболевания до обращения в медицинское учреждение в среднем составила $14,0 \pm 1,2$ мес. Также с началом малигнизации возникают трудности при дифференциации прекарциноза.

В 2005 г. Всемирная организация здравоохранения приняла классификацию заболеваний головы и шеи, в которой появляется понятие «эпителиальный предрак». Заслуживает внимания тот факт, что предраковые заболевания СОПР, сочетающиеся с диспластическими процессами, имеют очень высокий уровень злокачественной трансформации в рак *in situ* [9]. Вероятность ЗНО при легкой или умеренной степени диспластического поражения составляет от 4 до 11 %, при тяжелых — от 2 до 35 %. Для малигнизации предракового поражения с дисплазией СОПР необходимо около 3 лет [10].

В последние годы большое внимание уделено роли вируса папилломы человека в возникновении и развитии ЗНО. Так, по данным обзора Sh. Gupta и S. Gupta [11], который включает статьи, изданные с 1994 по 2014 г., распространенность вируса папилломы человека среди пациентов с плоскоклеточным раком полости рта может достигать 80 %. В связи с этим крайне

важно своевременное выявление и лечение данной патологии, что увеличивает шанс предупреждения развития плоскоклеточного рака и повышает выживаемость пациентов.

При гендерном анализе распространенности ЗНО СОПР и ККГ установлено, что мужчин с диагнозом «плоскоклеточный рак СОПР» было на 30 % больше, чем женщин. Это может быть связано с распространенностью факторов риска — курения, вредных производственных факторов, употребления крепких алкогольных напитков и работы в неблагоприятных метеорологических условиях. Стоит отметить тот факт, что мужчины обращались за медицинской помощью на более поздних стадиях заболевания, чем женщины. Возможно, данный факт обусловлен более ответственным отношением женского населения к своему здоровью.

Несмотря на существование сигнального извещения при подозрении на ЗНО, средний срок ожидания приема врача-онколога пациентами с данной патологией СОПР и ККГ составил $44,3 \pm 10,0$ дня. В большинстве случаев больные попадали на прием к врачу-онкологу спустя примерно 2 мес. Для записи к специалисту в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» необходимо получить направление из поликлиники по месту жительства, и в связи с нехваткой на участках врачей-терапевтов ожидание приема может составлять до 1 мес и более. В большинстве случаев участковый врач направляет на консультацию к врачу-оториноларингологу или стоматологу, что, к сожалению, вновь отдалает консультацию врача-онколога. В свою очередь, врачи-стоматологи не проявляют должной онконастороженности, пытаются лечить ЗНО СОПР и ККГ консервативными средствами, игнорируя неблагоприятный результат терапии. В итоге пациенты теряют драгоценное время и направляются к врачу-онкологу смежными специалистами, например врачом-оториноларингологом, челюстно-лицевым хирургом.

Заключение

Директивные документы Департамента здравоохранения Томской области по оказанию медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями устанавливают сжатые сроки от момента обращения пациента за первичной специализированной помощью до постановки окончательного диагноза (этот срок не должен превышать 10 рабочих дней). Однако на практике консультация врача-онколога происходит спустя более длительный период времени ($44,3 \pm 10,0$ дня). Отягощают ситуацию низкая онконастороженность врачей-стоматологов, упущение внешних проявлений и гиподиагностика злокачественных новообразований полости рта.

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

1. Bouckaert M., Munzhelele T.I., Feller L. et al. The clinical characteristics of oral squamous cell carcinoma in patients attending the Medunsa Oral Health Centre, South Africa. *Integr Cancer Sci Therap* 2016;3:575–8. DOI: 10.15761/ICST.1000207.
2. Borse V., Konwar A.N., Buragohain P. Oral cancer diagnosis and perspectives in India. *Sens Int* 2020;1:100046. DOI: 10.1016/j.sintl.2020.100046.
3. Bugshan A., Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Research* 2020;9:229. DOI: 10.12688/f1000research.22941.1.
4. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 250 p. (In Russ.)].
5. Chhabra N., Chhabra S., Sapra N. Diagnostic modalities for squamous cell carcinoma: an extensive review of literature considering toluidine blue as a useful adjunct. *J Maxillofac Oral Surg* 2015;14(2):188–200. DOI: 10.1007/s12663-014-0660-6.
6. Dhanuthai K., Rojanawatsirivej S., Thosaporn W. et al. Oral cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018;23(1):e23–9. DOI: 10.4317/medoral.21999.
7. Shimizu S., Miyazaki A., Sonoda T. et al. Tumor budding is an independent prognostic marker in early stage oral squamous cell carcinoma: With special reference to the mode of invasion and worst pattern of invasion. *PLoS One* 2018;13(4):0195451. DOI: 10.1371/journal.pone.0195451.
8. Aggarwal N., Bhateja S. Leukoplakia – potentially malignant disorder of oral cavity: A review. *Biomed J Sci and Tech Res* 2018;4(5):4219–26. DOI: 10.26717/BJSTR.2018.04.001126.
9. Ranganathan K., Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;23(1):19–27. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_13_19.
10. Shirani S., Kargahi N., Razavi S.M., Homayoni S. Epithelial dysplasia in oral cavity Iran *J Med Sci* 2014;39(5):406–17.
11. Gupta S., Gupta S. Role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A review of the literature. *Indian J Dent* 2015;6(2):91–8. DOI: 10.4103/0975-962X.155877.

Вклад авторов

Д.Е. Михалев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание статьи;

О.Д. Байдик, М.Р. Мухамедов, П.Г. Сысолятин: научное редактирование статьи, сбор и анализ данных, написание статьи.

Authors' contributions

D.E. Mikhalev: research idea and design of the study, obtaining data for analysis, statistical analysis, article writing;

O.D. Baydik, M.R. Muhamedov, P.G. Sysolyatin: scientific editing of the article, data collection and analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Е. Михалев / D.E. Mikhalev: <https://orcid.org/0000-0002-0647-3576>

О.Д. Байдик / O.D. Baydik: <https://orcid.org/0000-0002-4748-4175>

М.Р. Мухамедов / M.R. Muhamedov: <https://orcid.org/0000-0003-1555-050X>

П.Г. Сысолятин / P.G. Sysolyatin: <https://orcid.org/0000-0002-4045-2664>

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: 27.01.2022. Принята к публикации: 15.02.2022.

Article submitted: 27.01.2022. Accepted for publication: 15.02.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-86-98



Рандомизированное исследование по оценке безопасности и эффективности двух дозировок лenvатиниба – 18 и 24 мг – у пациентов с радиоiodодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы¹

M.S. Brose¹, Yu. Panaseykin², B. Konda³, C. de la Fouchardiere⁴, B.G.M. Hughes⁵, A.G. Gianoukakis⁶, Y.J. Park⁷, I. Romanov⁸, M.K. Krzyzanowska⁹, S. Lebouilleux¹⁰, T.A. Binder¹¹, C. Dutcus¹¹, R. Xie¹², M.H. Taylor¹³

¹Отделение медицинской онкологии Онкологического центра Сидни Киммела, Jefferson Health, Филадельфия, Пенсильвания, США;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Обнинск, Россия;

³Отделение медицинской онкологии Комплексного онкологического центра Университета штата Огайо, Колумбус, Огайо, США;

⁴Отделение медицинской онкологии Центра Леона Берара, Лион, Франция;

⁵Отделение онкологической помощи Королевской больницы Брисбена и Женская больница, Университет Квинсленда, Квинсленд, Австралия;

⁶Институт Лундквиста в Медицинском центре Harbor-UCLA, Медицинская школа Дэвида Геффена в Калифорнийском университете, Лос-Анджелес/Торранс, Калифорния, США;

⁷Кафедра внутренних болезней, Медицинский колледж Сеульского национального университета, Сеул, Республика Корея;

⁸Отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия;

⁹Отделение медицинской онкологии и гематологии, Онкологический центр принцессы Маргарет, Торонто, Онтарио, Канада;

¹⁰Отделение ядерной медицины и эндокринной онкологии, Институт Гюстава Русси, Вильжюиф, Франция;

¹¹Клинические исследования в онкологии, Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, Нью-Джерси, США;

¹²Биостатистика, Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, Нью-Джерси, США;

¹³Исследовательский институт Эрла А. Чайлса, Институт рака, Портленд, Орегон, США

Контакты: Marcia S. Brose brosem@male.med.upenn.edu

Введение. Ленватиниб является мультикиназным ингибитором, одобренным для лечения радиоiodодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы (РЙР-ДРЩЖ) в стартовой дозе 24 мг/день. Данное двойное слепое исследование было проведено с целью определения, будет ли использование лenvатиниба в стартовой дозе 18 мг/день наряду со снижением токсичности обеспечивать такую же эффективность, как и его применение в дозе 24 мг/день.

Методы. Пациенты с РЙР-ДРЩЖ были рандомизированы в 2 группы в соответствии с дозировкой лenvатиниба: 24 и 18 мг/день. Первичной конечной точкой эффективности была частота объективного ответа через 24 нед (ЧОО_{24 нед}). Границей эквивалентности было принято значение 0,4. Первичной конечной точкой безопасности была частота тяжелых (III степени тяжести и выше) нежелательных явлений, возникших после начала лечения (НЯП), по состоянию на 24-ю неделю. Опухоли оценивались с помощью Критериев оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1). Нежелательные явления, возникшие после начала лечения, тщательно мониторировались и регистрировались.

Результаты. Частота объективного ответа через 24 нед в группе применения лenvатиниба в дозе 24 мг/сут составила 57,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 46,1–68,5), в группе применения лenvатиниба в дозе 18 мг/сут – 40,3 % (95 % ДИ 29,3–51,2); отношение шансов (18/24 мг) 0,50 (95 % ДИ 0,26–0,96). К 24-й неделе серьезные НЯП, возникшие после начала лечения, были зафиксированы у 61,3 % пациентов в группе применения лenvатиниба в дозе 24 мг/сут и у 57,1 % в группе применения лenvатиниба в дозе 18 мг/сут. Разница составила –4,2 % (95 % ДИ 19,8–11,4).

¹Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Brose M.S., Panaseykin Yu., Konda B. et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(3):776–87.

Заключение. Использование стартовой дозы левватиниба 18 мг/сут не продемонстрировало эквивалентной эффективности по сравнению с использованием стартовой дозы 24 мг/сут, что подтверждено показателями ЧОО_{24 нед} у пациентов с РЙР-ДРЩЖ. Была выявлена клинически значимая разница в ЧОО_{24 нед}. Профили безопасности 2 дозировок левватиниба были сопоставимыми, клинически значимых различий не наблюдалось. Полученные результаты подтверждают оправданность утвержденной стартовой дозы левватиниба 24 мг/сут у пациентов с РЙР-ДРЩЖ и дальнейшей ее корректировки по мере необходимости.

Ключевые слова: левватиниб, радиойодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы, ингибитор тирозинкиназ, стартовая доза

Для цитирования: Brose M.S., Panaseykin Yu., Konda B. и др. Рандомизированное исследование по оценке безопасности и эффективности двух дозировок левватиниба – 18 и 24 мг – у пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):86–98. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-86-98.

Введение

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) в мире по разным оценкам достигает примерно 567 тыс. случаев [1], из них около 95 % приходится на дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ) [2]. Прогноз пациентов с ДРЩЖ обычно благоприятный: примерно 85 % больных излечиваются после комбинации хирургического лечения, радиойодтерапии и блокирования секреции тиреотропного гормона (ТТГ) [3–6]. Однако у пациентов с радиойодрефрактерным ДРЩЖ (РЙР-ДРЩЖ) 5-летняя выживаемость не превышает 10 % [4].

Возможности ограничения роста опухолевых клеток с помощью ингибиторов тирозинкиназ обусловили их применение в лечении РЙР-ДРЩЖ [2]. В частности, сорафениб был одобрен для терапии РЙР-ДРЩЖ на основании ключевого исследования DECISION, в котором медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,8 мес у пациентов, получавших плацебо, и 10,8 мес у пациентов, получавших сорафениб. Частота объективного ответа (ЧОО) в группе сорафениба оказалась равной 12,2 % [7]. Левватиниб как один из мультикиназных ингибиторов [8–11] был одобрен для лечения больных с местно-распространенными или метастатическим прогрессирующим РЙР-ДРЩЖ на основании результатов глобального исследования III фазы SELECT, в котором медиана ВБП в группах плацебо и левватиниба составила 3,6 и 18,3 мес соответственно, а ЧОО в группе левватиниба достигла 64,8 % [12, 13]. Однако большинству пациентов, принимавших левватиниб (82,4 %), потребовалась временная отмена препарата, а 67,8 % – пришлось снизить его дозу из-за развития нежелательных явлений (НЯ). Это привело к тому, что средняя доза данного препарата уменьшилась до 17,2 мг/день [12]. Нежелательные явления обусловили полную отмену левватиниба в 14,2 % случаев.

С момента одобрения левватиниба авторы отметили, что некоторые врачи предпочитают его назначать начиная с более низкой дозы из-за опасений возникновения НЯ [14, 15]. Кроме того, у регулирующих органов возникли сомнения относительно того, обеспечит

ли применение более низкой дозы данного препарата эффективность, сопоставимую с применением утвержденной изначально дозы 24 мг/день, а также повысит ли скорректированная доза безопасность среди пациентов с РЙР-ДРЩЖ. Таким образом, **целью** данного **исследования** была оценка безопасности и эффективности стартовой дозы левватиниба 18 мг/день (LEN18) по сравнению с дозой 24 мг/день (LEN24). Чтобы обеспечить непредвзятость врача и пациента, применялся двойной слепой метод при назначении дозировки левватиниба.

Методы

Дизайн исследования. В рамках данного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования II фазы проводилось сравнение безопасности и эффективности режимов LEN18 и LEN24 в 28-дневных циклах у пациентов с РЙР-ДРЩЖ (NCT02702388). Изначально планировалось выполнить оценку 3 дозировок левватиниба: 14, 20 и 24 мг/день. Однако в последующем было принято решение остановиться на 2 дозировках, что было основано на результатах популяционного исследования фармакокинетики и фармакодинамики данного препарата, где испытывались 7 дозировок, некоторые из них подразумевали постепенное увеличение дозы до 24 мг [16]. В данном исследовании, где использовались смоделированные профили размеров опухоли, было показано, что LEN24 обеспечивал ЧОО к 24-й неделе (ЧОО_{24 нед}) в 50 % случаев, в то время как LEN18 мог обеспечить ЧОО_{24 нед} в 41,5 % случаев, но с улучшенным профилем безопасности (т.е. уменьшением числа пациентов, которым потребовалось снижение дозы из-за развития НЯ). Результаты также указывали на то, что применение стартовой дозы левватиниба 14 мг/день вряд ли сможет обеспечить сопоставимую эффективность, а действие препарата в стартовой дозе 20 мг/день не будет отличаться от действия LEN24 [16]. В связи с этим дизайн исследования пересмотрели (13.02.2017). Пациенты, которые при рандомизации попали в эти группы ($n = 41$), были вскоре исключены из исследования и их данные не учитывались при анализе.

Рандомизация выполнялась централизованно с помощью интерактивной системы голосового ответа и веб-ответа. Пациенты были случайным образом разделены на группы LEN24 и LEN18 в соотношении 1:1 и стратифицированы по возрасту (≤ 65 лет или > 65 лет), а также по соматическому статусу по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа; 0, 1, или 2). Дозировки распределялись вслепую, так что все больные получали свою дозу препарата в виде комбинации из 4 капсул. Данные рандомизации были строго конфиденциальными, хранились ответственными сотрудниками со стороны спонсора и были доступны только уполномоченным лицам (например, Eisai Global Safety) до момента «расслепления» в соответствии со стандартной операционной процедурой. У пациентов с серьезными НЯ, развившимися в процессе лечения, препарат временно переставали использовать, а также изменяли его дозу в зависимости от степени НЯ. Снижение дозы осуществляли вслепую в соответствии с указаниями врача.

Лечение пациентов, организованное по принципу двойного «ослепления», продолжали до момента прогрессирования заболевания, развития серьезных токсических реакций, запроса о прекращении терапии, отзыва согласия или потери контакта с пациентом. В случае прогрессирования опухоли за больными продолжали наблюдать с целью получения сведений о выживаемости и ВБП после следующей линии терапии вплоть до момента закрытия сбора данных, который фиксировался, когда последний набранный участник завершал обследование через 24 нед после включения в исследование.

Фаза рандомизации в данном исследовании включала в себя периоды лечения и наблюдения. В период лечения пациенты получали ленватиниб перорально в стартовой дозе 24 или 18 мг/день. Корректировку дозы вследствие развития НЯ проводили в соответствии с протоколом исследования. У всех пациентов снижение дозы было пошаговым: в группе LEN24 — до 20, 14, 10 и 8 мг/день, в группе LEN18 — до 14, 10, 8 и 4 мг/день. Период наблюдения начинался с визита пациента в момент завершения лечения и продолжался до его смерти, отзыва согласия или прекращения сбора данных для первичного анализа. Пациенты наблюдались каждые 12 нед (± 1 неделя) в течение всего периода наблюдения, когда проводили сбор данных о выживаемости, ВБП после следующей линии терапии, а также о противоопухолевом лечении.

Пациенты. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с соматическим статусом по шкале ECOG ≤ 2 , не получавшие ранее или получившие не более 1 курса таргетной анти-VEGF/VEGFR-терапии, с адекватным функционированием органов и гистологически или цитологически подтвержденным диагнозом

РЙР-ДРЩЖ, у которых зафиксировано прогрессирование заболевания в последние 13 мес до подписания информированного согласия, а также имелась возможность измерить очаги поражения рентгенологическими методами в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1). Полный список критериев включения в исследование и исключения из него можно найти в соответствующем разделе на сайте www.clinicaltrials.gov (NCT02702388).

Все участники предоставляли письменное информированное согласие на участие в исследовании до прохождения каких-либо манипуляций, связанных с ним. Все процедуры проводились в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой эффективности была ЧОО_{24 нед}, а первичной конечной точкой безопасности — НЯ, возникшие после начала лечения (НЯП), III степени тяжести и выше, зарегистрированные в первые 24 нед после рандомизации. Частота объективного ответа через 24 нед была выбрана в качестве основной конечной точки, поскольку этот показатель лучше прогнозирует ВБП, а также позволяет ограничить размер выборки и длительность исследования без ограничений по накоплению событий. Согласно данным исследования SELECT, выраженный ответ опухоли на ленватиниб у пациентов с РЙР-ДРЩЖ обычно возникает в течение 8 нед [17]. В частности, медиана времени до получения 1-го объективного ответа на терапию составила 2,0 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,9–3,5), а к моменту 1-й рентгенологической оценки опухоли через 8 нед наблюдалось быстрое уменьшение ее размера (медиана уменьшения — 25 %). В качестве ключевых вторичных конечных точек были взяты ВБП, безопасность и переносимость лечения. Исследовательские конечные точки включали общую выживаемость (ОВ). Ответ опухоли оценивался исследователем в соответствии с критериями RECIST 1.1. Все НЯ были зарегистрированы в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений, версия v4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03).

Статистический анализ. Эффективность анализировали с использованием полной выборки, которая включала всех рандомизированных пациентов. Сравнение ЧОО_{24 нед} групп LEN24 и LEN18 выполняли с использованием одностороннего критерия (α) 0,025, основанного на рассчитанном отношении шансов ЧОО_{24 нед} (18 мг против 24 мг) вместе с его 95 % ДИ с помощью метода Кокрана—Мантеля—Хенцеля и стратификацией по факторам рандомизации. Расчеты проводили с 95 % ДИ и границей эквивалентности 0,4. Общая ЧОО также была проанализирована в рамках

изучения чувствительности в соответствии с тем же подходом для ЧОО_{24 нед.}. Отношения шансов и 95 % ДИ между группами лечения были также проанализированы с помощью форест-плотов по подгруппам, определенным факторами стратификации при рандомизации: возраст (≤ 65 лет против > 65 лет) и статус по шкале ECOG (0 против 1 или 2). Дополнительные подгруппы включали такие факторы, как пол, раса, наличие предшествующих таргетной анти-VEGF-, противоопухолевой лучевой терапии и противоопухолевой фармакотерапии, регион, гистологические особенности опухоли, исходный уровень тиреотропного гормона, исходная масса тела (≤ 60 против > 60 кг).

Наилучший ответ на лечение в виде стабилизации заболевания фиксировался не ранее чем через 7 нед после рандомизации. Длительная стабилизация регистрировалась в случае, если период стабильного заболевания составлял ≥ 23 нед после рандомизации. Показатели контроля заболевания (определяемого как стабилизация + полный ответ + частичный ответ) и клинической пользы (определяемой как полный ответ + частичный ответ + длительная стабилизация) с соответствующими двусторонними 95 % ДИ рассчитывались по группам лечения. Различия в лечении (в %) между группами LEN24 и LEN18 были проанализированы вместе с соответствующими 95 % ДИ на основе нормального приближения.

Продолжительность ответа определяли как время с момента первого задокументированного ответа на терапию до момента задокументированного прогрессирования заболевания или смерти пациента без прогрессирования заболевания. При этом окончание ответа совпадало с датой прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, что использовалось как конечная точка ВБП. Наблюдения по продолжительности ответа были цензурированы через 28 дней после окончания лечения. Время до 1-го объективного ответа определялось как время с момента рандомизации до 1-го задокументированного частичного или полного ответа на терапию. Медианы продолжительности ответа и времени до ответа были проанализированы с помощью метода Каплана–Мейера для каждой группы и представлены с двусторонним 95 % ДИ.

Выживаемость без прогрессирования определяли как время с момента рандомизации до момента 1-го задокументированного прогрессирования заболевания или даты смерти пациента в зависимости от того, что произошло раньше. Наблюдения были цензурированы через 28 дней после окончания лечения. Для сравнения ВБП в группах LEN24 и LEN18 использовали стратифицированный логранговый критерий: соматический статус по шкале ECOG и возраст были основанием для стратификации. Для расчета относительного риска (ОР) с 95 % ДИ при сравнении групп использовали метод регрессии Кокса со стратификацией по со-

матическому статусу по шкале ECOG и возрастной группе. Для визуализации результатов строили кривые Каплана–Мейера для каждой группы. Общую выживаемость анализировали аналогично ВБП.

Исследования безопасности лечения проводили с использованием набора соответствующих анализов, куда включали всех рандомизированных пациентов, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Для оценки первичной конечной точки по безопасности рассчитывали частоту (количество и процент) тяжелых НЯП (III степени тяжести и выше) по группам в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений, версия v4.03. Разница в процентах между группами была представлена с 95 % ДИ с использованием асимптотического нормального приближения. Все НЯ, серьезные НЯ, результаты лабораторных испытаний, а также другие параметры безопасности и их изменения по сравнению с исходным уровнем анализировались с помощью методов описательной статистики. Рассчитывали время до прерывания лечения вследствие развития НЯ, количество эпизодов снижения дозы и время до 1-го ее снижения.

Результаты

Исходные характеристики пациентов. Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Семьдесят пять из 152 участников были случайным образом включены в группу LEN24, а остальные 77 — в группу LEN18. Медиана возраста составила 65,5 года (диапазон 21–92 года). Соматический статус по шкале ECOG был примерно одинаков в 2 группах. В группе LEN18 было больше пациентов, которые ранее получали таргетную анти-VEGF-терапию, чем в группе LEN24: 25 (32,5 %) против 14 (18,7 %) соответственно.

На момент окончания сбора данных (12.12.2019) 43 (57,3 %) пациента группы LEN24 и 35 (45,5 %) пациентов группы LEN18 продолжали лечение; 13 (17,3 %) больных группы LEN24 и 20 (26,0 %) больных группы LEN18 прекратили лечение в связи с прогрессированием заболевания (рис. 1). Равное количество участников в обеих группах прервали лечение: 2 пациента каждой группы отозвали согласие на участие в исследовании, 5 в каждой группе — отказались от лечения (рис. 1).

Эффективность. По состоянию на 24-ю неделю ЧОО в группе LEN24 достигла 57,3 % (95 % ДИ 46,1–68,5), а в группе LEN18 — 40,3 % (95 % ДИ 29,3–51,2) (табл. 2). Разница между группами составила 17,1 % (95 % ДИ –32,7 ... –1,4) (если использовать группу LEN24 в качестве контроля), а отношение шансов — 0,50 (95 % ДИ 0,26–0,96). Нижний предел ДИ для отношения шансов был ниже, чем заданная граница эквивалентности 0,4; следовательно, дозировки LEN18 и LEN24 не являются эквивалентными в плане эффективности.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Стартовая дневная доза леватиниба	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
Медиана возраста (диапазон), лет	65,0 (36–92)	66,0 (21–89)
Мужской пол, n (%)	41 (54,7)	37 (48,1)
Статус по шкале ECOG, n (%):		
0	44 (58,7)	45 (58,4)
1	31 (41,3)	29 (37,7)
2	0	3 (3,9)
ТТГ ≤0,5 мкМЕ/мл, n (%)	69 (92,0)	71 (92,2)
Географический регион, n (%):		
Европа	15 (20,0)	27 (35,1)
Северная Америка	36 (48,0)	33 (42,9)
другой ^a	24 (32,0)	17 (22,1)
Подтип ДРЩЖ, n (%):		
папиллярный	63 (84,0)	58 (75,3)
фолликулярный	12 (16,0)	19 (24,7)
Местно-распространенный ДРЩЖ	1 (1,3)	0
Метастатический ДРЩЖ	74 (98,7)	77 (100)
Предшествующая терапия ингибиторами VEGF, n (%):		
0	61 (81,3)	52 (67,5)
1	14 (18,7)	25 (32,5)
сорафениб ^b	11 (14,7)	13 (16,9)
пазопаниб ^b	0	7 (9,1)
кабозантиниб ^b	2 (2,7)	2 (2,6)
вандетаниб ^b	1 (1,3)	1 (1,3)
Предшествующая терапия, n (%):		
противоопухолевая фармакотерапия ^c	21 (28,0)	28 (36,4)
лучевая терапия	22 (29,3)	35 (45,5)
радийодтерапия ^d	74 (98,7)	75 (97,4)
хирургическое лечение ^e	75 (100)	76 (98,7)

Примечание. ¹³¹I – радиойодтерапия; ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа; RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, Критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1; ТТГ – тиреотропный гормон; VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов.

^aВключает пациентов из Республики Корея (n = 20) и Российской Федерации (n = 21). Пациенты из Австралии (n = 5) входят в группу пациентов из Северной Америки. ^bVEGF-таргетная терапия, примененная у ≥2 пациентов. Пациенты могут быть отнесены более чем к 1 категории. ^cВключает VEGF-таргетную терапию и цитотоксическую химиотерапию, но не ограничивается ими. Не включает предшествующую радиойодтерапию. ^dВ исследование были включены 3 пациента, которые, по-видимому, ранее не получали радиойодтерапию. У каждого из них не наблюдалось накопления ¹³¹I на сканах, но было зафиксировано прогрессирование заболевания по критериям RECIST 1.1. Все эти пациенты удовлетворяли критерию включения, в соответствии с которым «включению подлежат больные с ¹³¹I-рефрактерными/резистентными опухолями, что подтверждено по крайней мере одним из следующего: (а) один или несколько измеримых очагов, не накапливающих йод при любом сканировании с ¹³¹I». ^eВключает удаление аденомы щитовидной железы, цистэктомию щитовидной железы, удаление узлов щитовидной железы, операцию на щитовидной железе и тиреоидэктомию.

Общий показатель ЧОО был аналогичен показателю ЧОО_{24 нед} для обеих групп (табл. 2).

Среди пациентов с объективным ответом на терапию медиана продолжительности ответа составила 20,8 мес (95 % ДИ 15,1 – не достигнута (НД)) в группе LEN18 (n = 36) и не была достигнута (95 % ДИ 18,4–НД) в группе LEN24 (n = 48). Уровень контроля заболевания составил 93,3 % в группе LEN24 и 87,0 %

в группе LEN18. Показатели ЧОО_{24 нед} и общей ЧОО в зависимости от изначальных характеристик пациентов представлены на рис. 2. Анализ ЧОО в подгруппах показал, что более высокие значения общей ЧОО (рис. 2в) и ЧОО_{24 нед} (рис. 2а) наблюдались в группе LEN24 независимо от предыдущей таргетной анти-VEGF-терапии.

Медиана ВБП не была достигнута в группе LEN24 (95 % ДИ 22,1 – НД) и составила 24,4 мес в группе



Рис. 1. Набор пациентов в исследование, их рандомизация и лечение. *Из 2 пациентов, не прошедших скрининг вследствие развития нежелательных явлений, у обоих были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, потребовавшие госпитализации (одышка и усиливающаяся боль в костях; патологический перелом шейки бедра и травматический перелом лучевой кости). ^bСреди других причин того, что больные не прошли процедуру скрининга, были превышение окна скрининга ($n = 9$) и решение пациента ($n = 1$). ^cК другим причинам прекращения лечения относились клиническая прогрессия заболевания ($n = 2$), решение спонсора ($n = 1$) и запрет на противоопухолевое лечение ($n = 1$).

LEN18 (95 % ДИ 14,7 – НД) (рис. 3), медиана продолжительности наблюдения для оценки ВБП – 12,8 мес (95 % ДИ 10,8–15,3) в группе LEN24 и 11,2 мес (95 % ДИ 7,5–14,6) в группе LEN18. У большинства пациентов наблюдалось уменьшение размеров целевых очагов (рис. 4). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп. Общая выживаемость через 12 мес составила 90,0 % (95 % ДИ 80,0–95,1) в группе LEN24 и 86,5 % (95 % ДИ 75,3–92,8) в группе LEN18. Медиана продолжительности наблюдения для оценки ОВ была равна 15,5 мес (95 % ДИ 13,0–19,4) в группе LEN24 и 14,6 мес (95 % ДИ 12,2–17,6) в группе LEN18.

Безопасность. Оценка первичной конечной точки безопасности продемонстрировала, что по состоянию на 24-ю неделю частота тяжелых НЯП (III степень тяжести и выше) не отличалась между группами. У пациентов группы LEN18 наблюдалось снижение частоты НЯП III степени тяжести и выше ($n = 44$; 57,1 %) на 4,2 % (95 % ДИ 19,8–11,4) по сравнению с пациентами группы LEN24 ($n = 46$; 61,3 %) (табл. 3). Наиболее распространенными НЯП III степени тяжести и выше по состоянию на 24-ю неделю в группах LEN24 и LEN18 были артериальная гипертензия (19 (25,3 %) и 15 (19,5 %) случаев соответственно), протеинурия ($n = 5$ (6,7 %) и 4 (5,2 %) случая соответственно) и астения (2 (2,7 %) и 4 (5,2 %) соответственно) (см. табл. 3). Наиболее распространенные НЯП разной степени тяжести представлены в табл. 4.

Развитие НЯП в группах LEN24 и LEN18 привело к временной отмене препарата у 48 (64,0 %) и 51 (66,2 %) пациентов соответственно; к снижению дозы – у 52 (69,3 %) и 46 (59,7 %) соответственно и прекращению лечения – у 11 (14,7 %) и 13 (16,9 %) соответственно. Медиана времени до 1-го снижения дозы (у всех больных, включая цензурированные наблюдения) составила 15,3 нед (95 % ДИ 12,1–20,1) в группе LEN24 и 24,1 нед (95 % ДИ 11,1–35,9) в группе LEN18. Связанные с лечением НЯП, которые потребовали изменения дозы, представлены в табл. 3.

У 9 из 152 пациентов (5,9 %) НЯП были фатальными: у 6 из 75 (8,0 %) пациентов группы LEN24 и у 3 из 77 (3,9 %) пациентов группы LEN18 (см. табл. 3). Из всех фатальных НЯП 1 случай рассматривался исследователем как потенциально связанный с проводимым лечением (внезапная смерть по неизвестной причине в группе LEN24). Другие смертельные случаи были вызваны прогрессированием заболевания и признаны не связанными с лечением ленватинибом (подкожная эмфизема, септический шок и злокачественный плевральный выпот).

Лечение. Медиана общей суточной дозы ленватиниба на 1 пациента составила 18,7 мг/день в группе LEN24 и 15,4 мг/день в группе LEN18, количество пациенто-месяцев в группах LEN24 и LEN18 – 928,2 и 792,9 соответственно. Максимальная продолжительность перерывов в лечении, как правило, была одинаковой в обеих группах (табл. 5).

Таблица 2. Ответ на терапию по критериям RECIST 1.1

Ответ опухоли на проводимое лечение	Стартовая дневная доза левватиниба	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
24-я неделя		
Наилучший общий ответ, % (n) ПО ЧО Ст ^a Пр НО	0 57,3 (43) 36,0 (27) 2,7 (2) 4,0 (3)	0 40,3 (31) 46,8 (36) 5,2 (4) 7,8 (6)
Частота объективного ответа: ПО + ЧО, % (n) 95 % ДИ	57,3 (43) 46,1–68,5	40,3 (31) 29,3–51,2
Разница 18 мг – 24 мг, % (95 % ДИ)	–17,1 (–32,7 ... –1,4)	
Отношение шансов – 18 мг/24 мг (95 % ДИ)	0,50 (0,26–0,96)	
Общий ответ на терапию		
Наилучший общий ответ, % (n): ПО ЧО Ст ^a Длительная Ст ^b Пр НО	0 64,0 (48) 29,3 (22) 20,0 (15) 2,7 (2) 4,0 (3)	0 46,8 (36) 40,3 (31) 27,3 (21) 5,2 (4) 7,8 (6)
Частота объективного ответа: ПО + ЧО, % (n) 95 % ДИ	64,0 (48) 53,1–74,9	46,8 (36) 35,6–57,9
Разница 18 мг – 24 мг, % (95 % ДИ)	–17,2 (–32,8 ... –1,7)	
Отношение шансов – 18 мг/24 мг (95 % ДИ)	0,50 (0,26, 0,95)	
Частота клинической эффективности: ПО + ЧО + длительная Ст, % (n) 95 % ДИ	84,0 (63) 75,7–92,3	74,0 (57) 64,2–83,8
Частота контроля над заболеванием: ПО + ЧО + Ст, % (n) 95 % ДИ	93,3 (70) 87,7–99,0	87,0 (67) 79,5–94,5
Время до первого объективного ответа, мес, медиана, n (95 % ДИ)	3,7 (2,0–3,9)	5,8 (3,8–18,3)
Длительность ответа ^c , мес, медиана (95 % ДИ)	НО (18,4 – НО)	20,8 (15,1 – НО)

Сокращения. ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; НО – нельзя оценить; Пр – прогрессирование заболевания; ЧО – частичный ответ; RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, Критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1; Ст – стабилизация.

^aСтабилизация определяется в течение 7 нед и более с момента рандомизации. ^bДлительная Ст определяется как Ст в течение ≥ 23 нед. ^cСреди пациентов, у которых был объективный ответ: ленватиниб в дозе 24 мг, n = 48, ленватиниб в дозе 18 мг, n = 36.

Обсуждение

Ленватиниб ранее продемонстрировал свою эффективность в лечении пациентов с РЙР-ДРЩЖ [12] и был одобрен для терапии местно-распространенного или метастатического прогрессирующего РЙР-ДРЩЖ [10, 13, 18]. Однако связанные с ним НЯ достаточно распространены и часто требуют изменения дозы

или отмены препарата [20]. В связи с этим было высказано предположение, что более низкая стартовая доза ленватиниба может уменьшить НЯ у пациентов с РЙР-ДРЩЖ без ущерба для эффективности терапии. В текущем двойном слепом исследовании мы сравнивали режим LEN18 с уже одобренным режимом LEN24 у больных с данной патологией, чтобы выяснить,

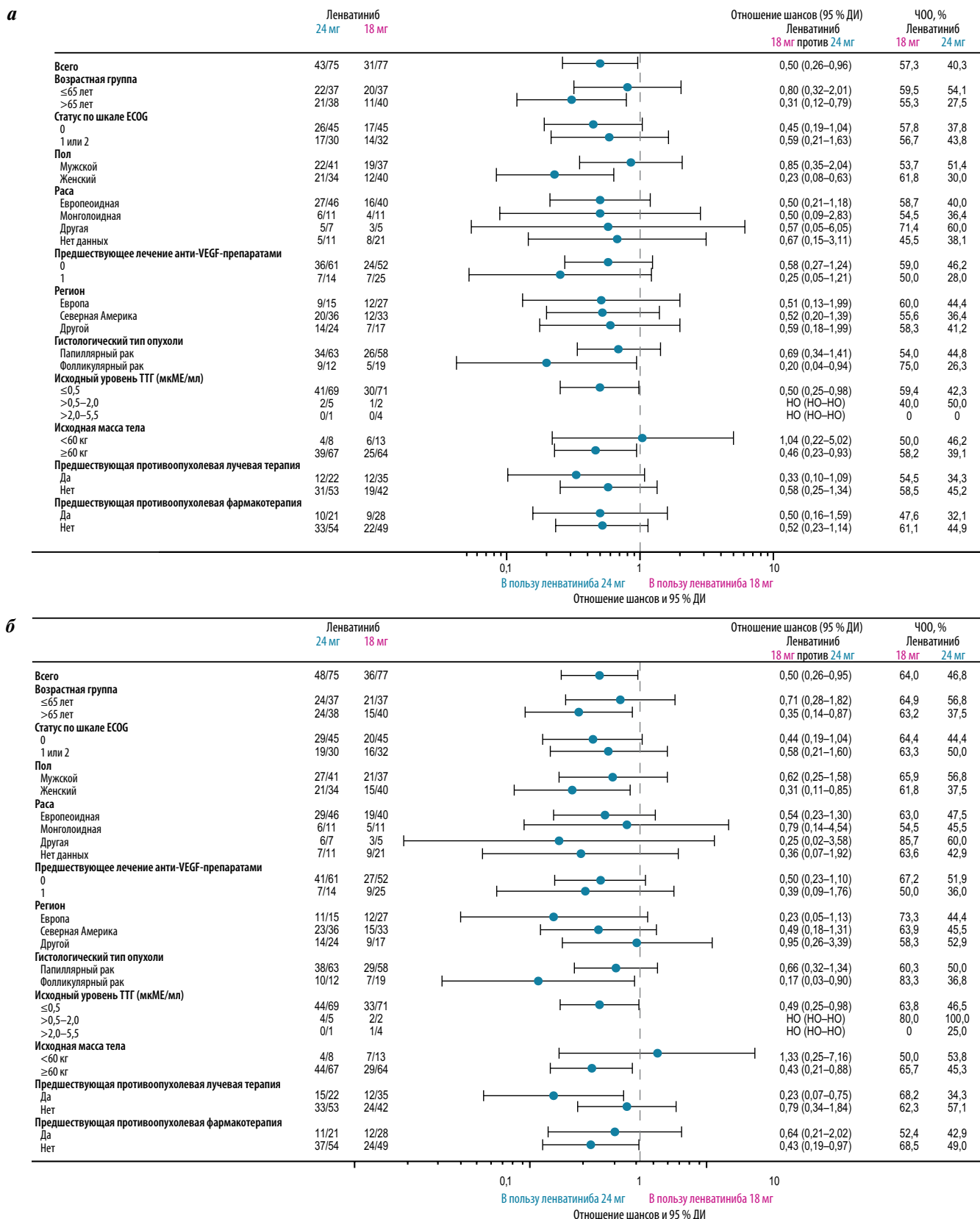


Рис. 2. Форест-плот, демонстрирующий частоту объективных ответов на терапию с учетом исходных характеристик (по критериям RECIST 1.1) через 24 нед (а) и в целом (б). ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа; ДИ — доверительный интервал; НО — нельзя оценить; ЧОО — частота объективного ответа; RECIST 1.1 — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, Критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1; ТТГ — тиреотропный гормон; VEGF — vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

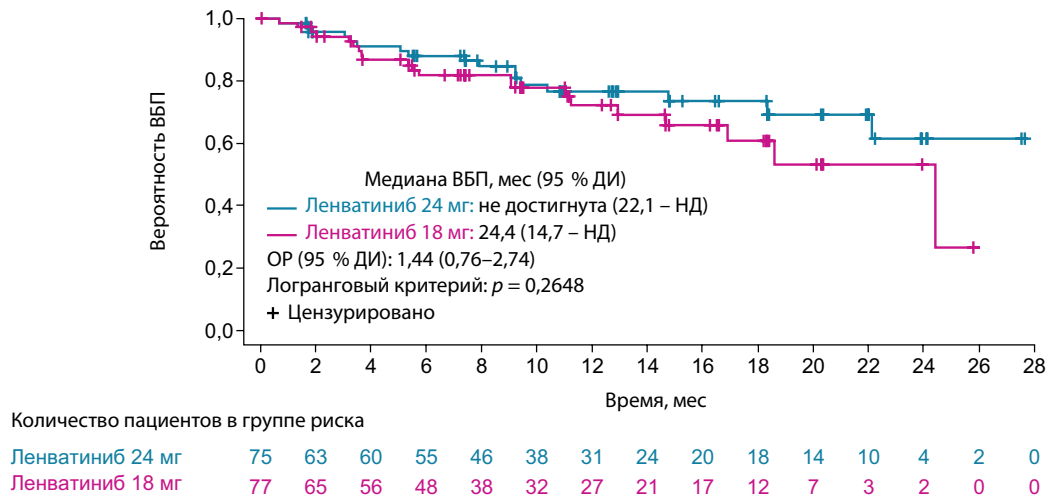


Рис. 3. Кривые Каплана—Мейера, демонстрирующие выживаемость без прогрессирования по критериям RECIST 1.1. ОР — отношение рисков; НО — нельзя оценить; ДИ — доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; RECIST 1.1 — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, Критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1

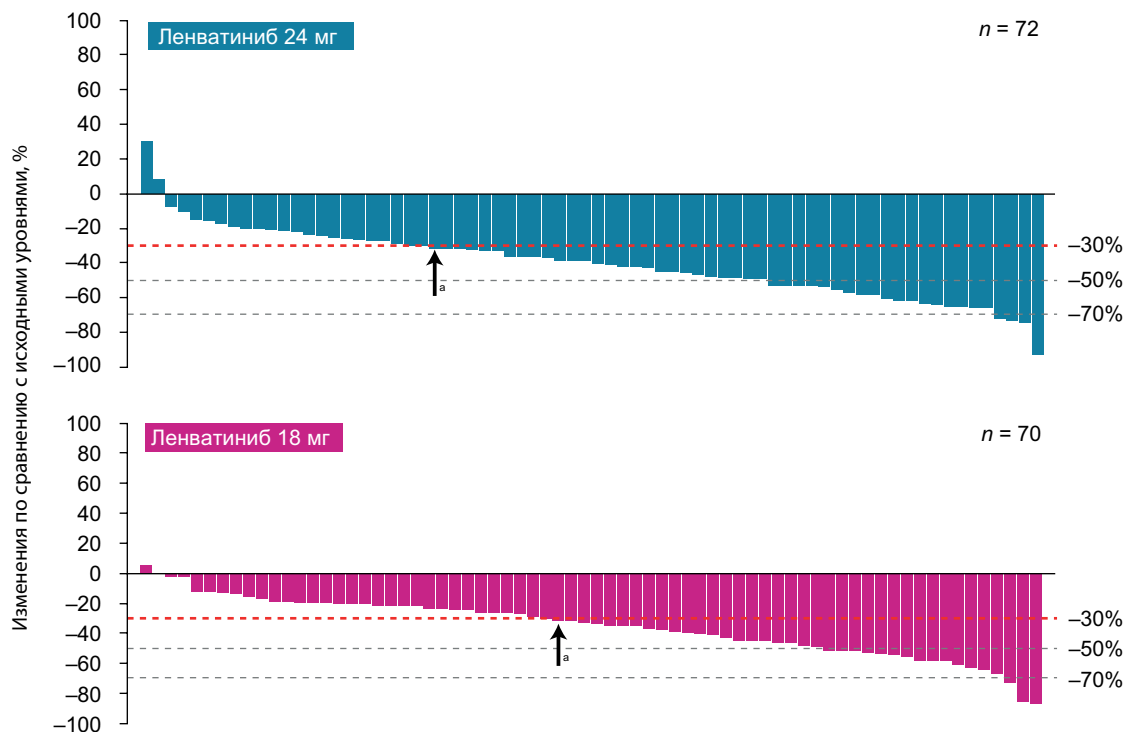


Рис. 4. Процентные изменения в суммах диаметров целевых очагов по сравнению с исходными показателями по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1 (RESISR 1.1). ^aУ пациентов, чьи данные расположены справа от стрелки, удалось добиться уменьшения целевых очагов по меньшей мере на 30 %

может ли использование более низкой стартовой дозы обеспечить ту же эффективность при меньшей токсичности.

Нам не удалось продемонстрировать эквивалентность разных дозировок ленватиниба (LEN18 и LEN24) в лечении пациентов с РЙР-ДРЩЖ (отношение шансов 0,5; 95 % ДИ 0,26–0,96). Разница в 17 % между

показателями ЧОО_{24 нед} и общей ЧОО свидетельствует о том, что режим LEN24 обладает клинически значимым преимуществом по сравнению с режимом LEN18. Анализ в подгруппах на основании исходных характеристик участников показал, что как ЧОО_{24 нед}, так и общая ЧОО были выше у пациентов, получавших ленватиниб в дозе 24 мг, чем у тех, кто получал этот препарат

Таблица 3. Нежелательные явления, возникшие после начала лечения

Параметр	Стартовая дневная доза леватинобида	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
НЯП к 24-й неделе лечения		
Число пациентов с НЯП III степени тяжести и выше к 24-й неделе лечения, % (n).	61,3 (46)	57,1 (44)
Различия: 18 мг – 24 мг, % (95 % ДИ).	–4,2 (–19,8–11,4)	–4,2 (–19,8–11,4)
Наиболее частые НЯП III степени тяжести и выше к 24-й неделе лечения, % (n):		
артериальная гипертензия	25,3 (19)	19,5 (15)
протеинурия	6,7 (5)	5,2 (4)
астения	2,7 (2)	5,2 (4)
диарея	2,7 (2)	2,6 (2)
гипонатриемия	1,3 (1)	3,9 (3)
повышение уровня липазы	2,7 (2)	2,6 (2)
миалгия	1,3 (1)	3,9 (3)
стоматит	2,7 (2)	2,6 (2)
рвота	2,7 (2)	2,6 (2)
Всего НЯП, % (n)		
Число пациентов с любыми НЯП.	100 (75)	97,4 (75)
Число пациентов с максимальной степенью тяжести НЯП:		
II (непереносимыми)	13,3 (10)	13,0 (10)
III	65,3 (49)	59,7 (46)
IV	2,7 (2)	7,8 (6)
V	8,0 (6)	3,9 (3)
III и выше.	76,0 (57)	71,4 (55)
Число пациентов с серьезными НЯП:	33,3 (25)	40,3 (31)
фатальными	8,0 (6)	3,9 (3)
нефатальными.	30,7 (23)	39,0 (30)
Число пациентов с НЯП, которые потребовали:		
отмены терапии	14,7 (11)	16,9 (13)
снижения дозы препарата	69,3 (52)	59,7 (46)
временной отмены препарата	64,0 (48)	66,2 (51)
снижения дозы или временной отмены препарата.	82,7 (62)	80,5 (62)
Число пациентов с любыми НЯП, связанными с лечением.	98,7 (74)	93,5 (72)
Число пациентов с НЯП III степени тяжести и выше, связанными с лечением.	68,0 (51)	57,1 (44)
Число пациентов с НЯП, связанными с лечением и потребовавшими:		
отмены терапии	9,3 (7)	13,0 (10)
снижения дозы препарата	69,3 (52)	58,4 (45)
временной отмены препарата	60,0 (45)	55,8 (43)
снижения дозы или временной отмены препарата	80,0 (60)	72,7 (56)

Примечание. НЯП – нежелательные явления, возникшие после начала лечения; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Наиболее распространенные нежелательные явления, возникшие после начала лечения (≥25 %)

НЯП, % (n)	Стартовая доза леватинобида	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
Артериальная гипертензия	57,3 (43)	51,9 (40)
Диарея	56,0 (42)	51,9 (40)
Снижение массы тела	36,0 (27)	42,9 (33)
Утомляемость	40,0 (30)	35,1 (27)
Тошнота	40,0 (30)	35,1 (27)
Протеинурия	44,0 (33)	31,2 (24)
Артралгия	38,7 (29)	26,0 (20)
Ладонно-подошвенный синдром	34,7 (26)	28,6 (22)
Снижение аппетита	34,7 (26)	27,3 (21)
Астения	21,3 (16)	28,6 (22)
Стоматит	21,3 (16)	28,6 (22)

Примечание. НЯП – нежелательные явления, возникшие после начала лечения.

Таблица 5. Информация по прерыванию лечения леватинобидом

Параметр, % (n)	Стартовая дневная доза леватинобида	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
Количество эпизодов прерывания лечения		
1	13,3 (10)	24,7 (19)
2	16,0 (12)	16,9 (13)
3	10,7 (8)	7,8 (6)
≥4	34,7 (26)	24,7 (19)
Максимальная длительность прерывания лечения, дни		
1	4,0 (3)	2,6 (2)
2–3	4,0 (3)	6,5 (5)
4–7	10,7 (8)	15,6 (12)
8–14	25,3 (19)	20,8 (16)
15–28	22,7 (17)	14,3 (11)
>28	8,0 (6)	14,3 (11)

в дозе 18 мг. Данная зависимость наблюдалась во всех подгруппах, кроме подгруппы больных с исходной массой тела <60 кг (отношение шансов по состоянию на 24-ю неделю 1,04; 95 % ДИ 0,22–5,02). Тем не менее результаты анализа следует интерпретировать

с осторожностью из-за небольших размера выборки и количества событий в каждой подгруппе. Кроме того, несмотря на то что исследование не обладает достаточной мощностью для адекватной оценки ВБП и его дизайн предполагал приостановку сбора данных, как только последний включенный пациент будет обследован в срок 24 нед (что цензурирует данные для ВБП), ВБП в группе LEN24 оказалась численно выше, чем в группе LEN18, и разница была клинически значимой (см. рис. 3). Таким образом, режим LEN18 не продемонстрировал сопоставимой эффективности по сравнению с режимом LEN24, следовательно, более низкая стартовая доза ленватиниба может уменьшить эффективность лечения.

Результаты анализа первичной конечной точки безопасности указывают на примерно одинаковую частоту развития тяжелых НЯП до 24-й нед в группах LEN24 и LEN18 (61,3 % против 57,1 %; разница в 4,2 %). Более того, применение ленватиниба в дозе 18 мг не продемонстрировало лучший профиль безопасности. Медиана времени до 1-го снижения дозы была ожидаемо короче в группе LEN24 (15,3 нед) по сравнению с группой LEN18 (24,1 нед) (цензурированные наблюдения). В целом профиль безопасности в обеих группах в этом исследовании был сопоставим и соответствовал известному профилю безопасности монотерапии ленватинибом [12, 21]. Мы не обнаружили неожиданных НЯ, а большинство НЯП корректировалось с помощью изменения дозы и поддерживающей терапии.

Несмотря на то что при сравнении клинических испытаний следует соблюдать осторожность, результаты по группе LEN24 в рамках нашего исследования согласуются с результатами глобального исследования III фазы SELECT [12], в котором ЧОО (подтвержденная независимой оценкой сканов в соответствии с критериями RECIST 1.1) достигала 64,8 % в группе пациентов, получавших ленватиниб в дозе 24 мг. Этот показатель аналогичен общей ЧОО (64,0 %) у больных группы LEN24 в текущем исследовании (в соответствии с оценкой исследователя по критериям RECIST 1.1).

Аналогично профили безопасности были сопоставимы в группе LEN24 данного исследования и подобной группе в исследовании SELECT. В частности, у большинства пациентов, участвующих в этих исследованиях, развивались какие-либо ассоциированные с лечением ленватинибом НЯ (98,7 % в группе LEN24 и 97,3 % в SELECT), однако частота связанных с терапией тяжелых НЯП (III степени тяжести и выше) была несколько выше у участников SELECT (LEN24 – 68,0 %; SELECT – 75,9 %). Примечательно, что в текущем исследовании по состоянию на 24-ю неделю гипертония III степени тяжести и выше наблюдалась у 25,3 % пациентов группы LEN24, в то время как в исследовании SELECT количество таких больных достигло 41,8 %. Частота отмены ленватиниба вследствие развития НЯ

была примерно одинаковой в этих двух исследованиях (LEN24 – 13,3 %; SELECT – 14,2 %). Снижение дозы ленватиниба в связи с возникновением НЯП также потребовалось примерно одинаковому количеству пациентов (LEN24 – 69,3 %; SELECT – 67,8 %), в то время как необходимость временной отмены препарата вследствие развития НЯП чаще фиксировалась в исследовании SELECT (LEN24 – 64,0 %; SELECT – 82,4 %). Наблюдаемое уменьшение частоты появления связанных с лечением тяжелых НЯП (особенно артериальной гипертензии) и необходимости в связи с этим прерывания приема препарата, скорее всего, обусловлены обогащением опыта врачей по терапии ленватинибом за 5 лет с момента его утверждения и улучшением способностей предвидеть развитие НЯП (например, контролируя давление) и справляться с токсичностью на ранних этапах. Использование в данном исследовании двойного слепого метода гарантировало, что специалисты оценивали и лечили токсические реакции в обеих группах без предвзятости. Более того, у пациентов также отсутствовал эффект предубежденности в отношении типа и тяжести испытываемых ими НЯ. Этот аспект нашего исследования заслуживает особого внимания, поскольку отсутствие предвзятости в оценке НЯП придает большое значение полученным результатам.

Ограничением данного исследования является то, что оно не было достаточно мощным для оценки ВБП и ОВ из-за ограниченного размера выборки, а также потому, что все последующие наблюдения были приостановлены, когда последний зарегистрированный пациент достиг 24-й недели. Несмотря на это, наблюдалась тенденция к улучшению показателей ВБП в группе LEN24 по сравнению с группой LEN18. Еще одним ограничением данного исследования является то, что большинство его участников, как правило, имели хорошую работоспособность, а их общее состояние здоровья было лучше, чем у некоторых пациентов с РЙР-ДРЩЖ, наблюдаемых в реальной клинической практике. Чтобы обеспечить оптимальное ведение больных, они должны находиться под регулярным и пристальным наблюдением после начала лечения.

Кроме того, несмотря на то что пациенты, участвующие в настоящем исследовании, не были стратифицированы по факту получения таргетной анти-VEGF-терапии в прошлом, а в группе LEN18, к тому же таких больных было больше, чем в группе LEN24 (32,5 % против 18,7 %), согласно результатам анализа использование ленватиниба в дозе 24 мг может улучшить ЧОО независимо от предыдущей терапии ингибиторами VEGF, хотя это наблюдение и не достигло уровня статистической значимости (см. рис. 2).

Определение правильной стартовой дозы препаратов в лечении онкологических заболеваний является сложной задачей из-за необходимости баланса между

максимальной эффективностью и минимальной токсичностью. Исторически сложилось так, что в онкологии более высокая доза считается ассоциированной с лучшими результатами. В связи с созданием новых таргетных препаратов и иммунотерапии, где максимально переносимые дозы могут значительно превышать таковые, требуемые для полного ингибирования биологических мишеней, было высказано предположение, что нужно постоянно изучать различные дозы на протяжении всего периода разработки лекарств, а также учитывать дозы, меньшие, чем максимально переносимая доза [22]. Поскольку пациенты в реальной клинической практике не должны соответствовать критериям включения или исключения для клинических испытаний, мы сталкиваемся с тем, что реальные больные в начале терапии могут иметь разное состояние здоровья. Клиницист всегда принимает во внимание особенности пациента, сравнивает его с популяцией больных, участвовавших в клинических испытаниях, и делает необходимые коррективы в схеме лечения. Хотя у пациентов могут быть пред-

почтения в отношении конкретных противоопухолевых препаратов или их доз, они обычно не учитываются в онкологической практике. Клиницисты должны принимать решения о дозе лекарственных средств, основываясь на состоянии здоровья и потребностях больных. Однако, поскольку выбор стартовой дозы зачастую зависит от предпочтений врача, необходимы четкие независимые данные. Таким образом, целью нашего двойного слепого рандомизированного исследования было нивелировать предвзятость как специалиста, так и пациента при выборе стартовой дозы левнатиниба. Результаты этого испытания указывают на важность начала терапии левнатинибом в дозе 24 мг/день с последующим ее уменьшением (как можно раньше и так часто, как это необходимо), что способствует оптимизации терапии. Наши результаты подтверждают эффективность одобренной стартовой дозы левнатиниба 24 мг/день у пациентов с РЙР-ДРЩЖ с последующей коррекцией дозы в зависимости от переносимости препарата для достижения максимальной клинической пользы.

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

1. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
2. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016;42:47–55.
3. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–9.
4. Araque K.A., Gubbi S., Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res* 2020;52 (8):562–77.
5. Fleeman N., Houten R., Chaplin M. et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer* 2019;19(1):1209.
6. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985.
7. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, Phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28.
8. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14(17):5459–65.
9. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122(3):664–71.
10. Tohyama O., Matsui J., Kodama K. et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
11. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18.
12. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30.
13. Lenvima (lenvatinib) [prescribing information]. Eisai Inc;2020.
14. Locati L.D., Piovesan A., Durante C. et al. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *Eur J Cancer* 2019;118:35–40.
15. Kim S.Y., Kim S.M., Chang H. et al. Safety of tyrosine kinase inhibitors in patients with differentiated thyroid cancer: real-world use of lenvatinib and sorafenib in Korea. *Front Endocrinol* 2019;10:384.
16. Hayato S., Shumaker R., Ferry J. et al. Exposure-response analysis and simulation of lenvatinib safety and efficacy in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(6):971–8.
17. Robinson B., Schlumberger M., Wirth L.J. et al. Characterization of tumor size changes over time from the Phase 3 study of lenvatinib in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4103–9.
18. NCCN Thyroid Carcinoma Panel. Thyroid carcinoma. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1. 2021. Accessed June 2, 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.

19. Filetti S., Durante C., Hartl D. et al. ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856–83.
20. Hao Z., Wang P. Lenvatinib in management of solid tumors. *Oncologist* 2020;25(2):e302–10.
21. Kudo M., Finn R.S., Qin S. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised Phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163–73.
22. Bullock J.M., Rahman A., Liu Q. Lessons learned: dose selection of small molecule-targeted oncology drugs. *Clin Cancer Res* 2016;22(11):2630–8.

Благодарности

Финансовая поддержка. Это исследование финансировалось компанией Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, Нью-Джерси, США, и компанией Merck Sharp & Dohme Corp., дочерней компанией Merck & Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США. Медицинская письменная поддержка была предоставлена Хизер А. Митчелл, доктором философии, Oxford Pharmagenesis Inc., Ньютаун, Пенсильвания, США, и финансировалась Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, Нью-Джерси, США, а также Merck Sharp & Dohme Corp., дочерней компанией Merck & Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США.

Вклад авторов

M.S. Brose: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

Yu. Panaseykin: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

B. Konda, C. de la Fouchardiere, B.G.M. Hughes, A.G. Gianoukakis, Y.J. Park, I. Romanov, M.K. Krzyzanowska, S. Leboulleux, M.H. Taylor: сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

T.A. Binder: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

C. Dutcus: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

R. Xie: анализ и интерпретация данных, проверка данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование.

ORCID авторов

M.S. Brose: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4057>

Y.J. Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>

Информация по клиническому испытанию: идентификационный номер на ClinicalTrials.gov: NCT02702388.

Предыдущее представление результатов. Эти данные были частично представлены на Азиатском онлайн-конгрессе Европейского общества медицинской онкологии 20–22 ноября 2020 г. (аннотация № 426P).

Дополнительная информация

Финансирование. M.S. Brose: Медицинская школа Пенсильванского университета получила грант на проведение этого исследования, автор получал гонорары за консультации от Eisai, Bayer, Lilly, Loxo и Blueprint Medicines. Yu. Panaseykin: конфликт интересов отсутствует. B. Konda: финансирование исследований (все финансирование для учреждения): Eisai, Merck, Bristol Myers Squibb, Xencor и Eli Lilly & Co. C. de la Fouchardiere: гонорары – Eisai, Roche, Servier, Amgen, Bayer, Pierre Fabre Oncologie и Bristol Myers Squibb; нефинансовая поддержка – Roche, Servier, Amgen, Bayer, Pierre Fabre Oncologie и Bristol Myers Squibb. B.G.M. Hughes: член консультационного совета в Eisai, MSD, Bristol Myers Squibb, Roche, AZ, Pfizer, Boehringer Ingelheim и Takeda. A.G. Gianoukakis: участник медицинского консультационного совета в Eisai и Blueprint. Y.J. Park: конфликт интересов отсутствует. I. Romanov: гонорары – Eisai, Bristol Myers Squibb и Merck Serono. M.K. Krzyzanowska: финансирование исследований (учреждение) – Eisai, Exelixis, Ipsen; гонорары за консультации – Eisai, Bayer, and Lilly. S. Leboulleux: финансирование исследований (учреждение) от Novartis и Sanofi Genzyme; член консультационного совета Eisai, Bayer и Lilly. T.A. Binder: бывший сотрудник (и нынешний консультант) Eisai Inc. C. Dutcus: сотрудник Eisai Inc. R. Xie: сотрудник Eisai Inc. M.H. Taylor: консультант/член консультационного совета (выплачивается вознаграждение) – Bristol Myers Squibb, Eisai Inc., Novartis, Bayer, Sanofi/Genzyme, Array Biopharma, LOXO Oncology, Blueprint Medicines и Arqule; бюро спикеров (выплачивается гонорар): Bristol Myers Squibb и Eisai Inc.; финансирование исследований (все финансирование для учреждения) – Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme Corp, Pharmacyclics, AstraZeneca, Eisai, Incyte, EMD Serono, Novartis, Seattle Genetics, AbbVie, Genentech, Eli Lilly, Roche, Acerta Pharma, Genzyme Corporation и Pfizer.

Доступность данных

Первичные данные для этой статьи считаются конфиденциальными как с точки зрения коммерческой тайны, так и в соответствии с Законом об ответственности и переносе данных о страховании здоровья граждан (HIPAA). В связи с этим правообладатели данных (Eisai) не планируют их публикацию и распространение. Тем не менее Eisai может рассмотреть запросы от исследователей в индивидуальном порядке, в этом случае доступ может быть предоставлен после подписания специального соглашения.

Статья поступила: 14.02.2022. Принята к публикации: 25.03.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-99-106



Современные аспекты диагностики и лечения аденокистозного рака трахеи и гортани: обзор литературы

Л.Г. Кожанов^{1,2}, А.Л. Кожанов¹, Е.С. Романова³

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

²кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будаевская, 2

Контакты: Андрей Леонидович Кожанов kojanov_a@mail.ru

В данном обзоре представлены современные аспекты диагностики и лечения аденокистозного рака гортани и трахеи. Описаны различные варианты хирургического, лучевого, комбинированного лечения, эндотрахеальных вмешательств с применением эндоскопической техники и физических методов, эндопротезирования, трансплантации органа при аденокистозном раке трахеи, а также осложнения, онкологические и функциональные результаты терапии. Также в работе представлены клинические аспекты аденокистозного рака гортани, наиболее частая локализация опухоли, трудности морфологической верификации, спорные вопросы в выборе объема оперативного вмешательства в связи с редкостью этого новообразования и недостаточностью клинического опыта.

Ключевые слова: аденокистозный рак трахеи, аденокистозный рак гортани

Для цитирования: Кожанов Л.Г., Кожанов А.Л., Романова Е.С. Современные аспекты диагностики и лечения аденокистозного рака трахеи и гортани: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):99–106. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-99-106.

Current aspects of the diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma of the trachea and larynx: a literature review

L.G. Kozhanov^{1,2}, A.L. Kozhanov¹, E.S. Romanova³

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

²Department of Oncology and Radiation Therapy of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia

Contacts: Andrey Leonidovich Kozhanov kojanov_a@mail.ru

This review discusses current aspects of the diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma of the trachea and larynx. It describes different variants of surgical treatment, radiotherapy, combination therapy, endotracheal interventions using endoscopic techniques and physical methods, grafting, tracheal transplantation, complications, and oncological and functional treatment outcomes. We also analyze clinical aspects of adenoid cystic carcinoma of the larynx, most common tumor location, difficulties associated with morphological verification, and controversial issues related to surgery volume, considering that this disease is rare and clinical experience is often insufficient.

Key words: adenoid cystic carcinoma of the trachea, adenoid cystic carcinoma of the larynx

For citation: Kozhanov L.G., Kozhanov A.L., Romanova E.S. Current aspects of the diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma of the trachea and larynx: a literature review. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(1): 99–106. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-99-106.

Введение

Аденокистозная карцинома составляет 3–5 % всех новообразований головы и шеи [1, 2]. Впервые эта опухоль была описана К. Heschl в 1877 г. и названа цилиндромой. Термин «аденокистозный рак» предложил в 1930 г. J. Peis [3–6].

Известно, что аденокистозный рак образуется из клеток эпителиальной ткани, которая выстилает выводные протоки желез. Эта опухоль наиболее часто развивается в слюнных железах (больших и малых), трахее, бронхах, пищеводе, шейке матки, молочных железах, верхних дыхательных путях. Аденокистозный рак характеризуется медленным ростом, периневральной инвазией и отдаленным метастазированием (чаще в легкие). Причинами развития этого злокачественного новообразования являются генетическая предрасположенность, канцерогенные факторы и фоновые процессы [7–11].

Злокачественные опухоли трахеи составляют от 0,1 до 0,2 % всех онкологических заболеваний [11–13]. Они подразделяются на первичные и вторичные. У 75–90 % пациентов встречается аденокистозный и плоскоклеточный рак, при этом первый выявляется в 40–55 % случаев. Чаще всего данные заболевания наблюдаются у мужчин. Для первичных опухолей характерен рост новообразования из стенки трахеи. Обычно поражается мембранозная часть трахеи, богатая слизистыми железами. Аденокистозный рак трахеи наиболее часто выявляется в грудном (в 73 % случаев), шейном (в 30 % случаев) отделах и в области бифуркации (в 27 % случаев). Это новообразование часто рецидивирует, метастазирует и склонно к инфильтративному росту. Регионарные метастазы выявляются в 30–50 % случаев в трахеобронхиальных, паратрахеальных, надключичных лимфатических узлах (ЛУ), реже — в верхних шейных ЛУ [9, 12].

Вторичные опухоли трахеи обнаруживаются при распространенном раке легкого или вовлечении в метастатический процесс ЛУ средостения, при раке щитовидной железы с врастанием в трахею, пищевода, лимфогранулематозе, метастазах рака молочной железы или толстой кишки в трахею. Отдаленные метастазы встречаются в щитовидной железе, плевре, легких, печени, почках, селезенке, брюшине, поджелудочной железе, мозге, костях, коже, сердце. У ряда пациентов с гипернефроидным раком, раком матки, яичников, толстой кишки описано метастатическое поражение трахеи и гортани [4, 7, 8, 14].

Ежегодно в Российской Федерации раком гортани заболевают около 7000 человек, что составляет 2,6 % всех злокачественных новообразований. Наиболее часто это злокачественное новообразование встречается у мужчин. У подавляющего числа больных (96–98 %) диагностируется плоскоклеточный рак [12]. У некоторых пациентов выявляют редкие опухоли гортани,

такие как меланома, саркома, карциноид, аденокистозный рак.

Клиническая картина аденокистозного рака гортани и трахеи обусловлена локализацией опухоли, ее размерами и распространением. Основными симптомами опухоли трахеи являются одышка, кашель и стрidor [3, 4, 8, 15, 16]. Клинические симптомы аденокистозного рака гортани в основном зависят от локализации и распространенности опухоли. При локализации новообразования в надскладковом отделе гортани наблюдаются боли при глотании и чувство инородного тела. Ранним признаком поражения складкового отдела гортани является охриплость. При выявлении опухоли в подскладковом отделе гортани с распространением на трахею пациенты жалуются на затруднение дыхания и охриплость [11, 13, 17, 18].

Алгоритм диагностики опухолей гортани и трахеи основывается на данных анамнеза, осмотра больного, пальпации шеи, фиброларинготрахео- и эзофагогастроскопии, компьютерной томографии (КТ) гортани, трахеи, легких, пищевода, ультразвукового исследования шеи, щитовидной железы, пре-, паратрахеальных зон, брюшной полости, малого таза, а также морфологического исследования первичной опухоли и метастазов. Кроме того, по показаниям выполняется позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), и скintiграфия костей скелета [4, 8, 18, 19].

Некоторые авторы указывают на необходимость детального обследования при планировании и выборе метода лечения этой категории больных в зависимости от локализации, распространенности опухоли, общего состояния, дыхательной недостаточности и сопутствующей патологии.

Аденокистозный рак трахеи

Согласно клиническим рекомендациям и данным литературы, при злокачественных опухолях трахеи, и в частности при аденокистозном раке, применяют разные методы лечения (открытые резекции трахеи и бронхов, комбинированную и лучевую терапию (ЛТ), эндотрахеальные операции с использованием эндоскопической техники и физических методов, эндопротезирование, трансплантацию органа) [7, 8, 14, 19–23].

Наибольший опыт в лечении доброкачественных и злокачественных опухолей трахеи в нашей стране имеет ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, где В.П. Харченко и соавт. в 2016 г. обобщили 40-летний опыт диагностики и лечения 144 больных аденокистозным раком трахеи. Хирургическое лечение назначено 96 больным: им выполнены циркулярные резекции трахеи ($n = 77$) или ее бифуркации ($n = 19$) [4]. Дополнительно ЛТ проведена 50 пациентам, только ЛТ — 41 пациенту. Послеоперационные осложнения наблюдались в 22,9 % случаев, послеоперационная летальность составила 3,1 %.

В этой работе представлены клинические аспекты течения болезни, алгоритмы ее диагностики и лечения, показания и противопоказания к хирургическому вмешательству, выбор оптимального доступа для выполнения операции, послеоперационные осложнения, результаты различных методов лечения и летальность. Установлено, что 5-летняя выживаемость пациентов, которым при аденокистозном раке проведено только хирургическое лечение, составила 78,3 %. В случае использования комбинированной терапии этот показатель увеличился до 90,2 %. При отсутствии поражения ЛУ 5-летняя выживаемость составила 85 %, а при его наличии — 33,3 %. Кроме того, в отдаленные сроки данный показатель значительно снижался при выявлении опухолевых клеток по границе резекции. При использовании комбинированной терапии и наличии метастазов онкологические результаты были лучше, чем при проведении только хирургического лечения. В случае выполнения лишь ЛТ 5-летняя выживаемость составила 76,4 % при отсутствии метастазов и 50 % — при их наличии.

Н. Gaissert и соавт. в 2004 г. проанализировали лечение 135 больных с аденокистозным раком трахеи. Пятилетняя выживаемость после резекции трахеи при негативном крае резекции составила 52 % [24]. Однако мнения о значимости положительной линии резекции и наличия метастазов в регионарных ЛУ разделились. Одни авторы считают, что эти факторы ухудшают прогноз [25], по мнению других, они не оказывают существенного влияния на отдаленные результаты лечения в случае аденокистозного рака [15, 26].

Основным методом лечения больных с аденокистозным раком трахеи является циркулярная резекция с формированием анастомоза [4, 7, 19, 23, 27]. J. Rap и соавт. в 2021 г. на основании данных метанализа 76 исследований выявили, что наиболее часто применялись только хирургическое вмешательство (в 40,9 % случаев), операции с последующей ЛТ (в 36,4 % случаев) и ЛТ (в 19,2 % случаев). При анализе 1129 наблюдений в 78,7 % случаев не обнаружено признаков возобновления заболевания, местный рецидив отмечен у 3,8 %. Частота отдаленных метастазов составила 24,9 %. Наиболее часто выявлялись метастазы в легких. Пяти- и 10-летняя выживаемость пациентов, которым было проведено только хирургическое лечение, составила 86,4 и 55,6 % соответственно, выполнены операции с последующей ЛТ — 97,3 и 44,4 % соответственно.

Известно, что наиболее значимым фактором при проведении радикальных циркулярных резекций трахеи является протяженность опухолевого процесса [7, 9, 19]. При местно-распространенных опухолях трахеи с поражением 15 колец хирургическое вмешательство выполняется крайне редко, хотя имеются единичные описания таких операций [15]. Риск послеоперационных осложнений при этих резекциях составляет 36 % [9].

Радикальное лечение больных с аденокистозным раком верхней трети трахеи и дистального отдела гортани представляет наибольшие трудности. При явлениях стеноза, как правило, формируют трахеостому и назначают ЛТ или химиотерапию [9]. При гортанно-трахеальных локализациях циркулярные резекции в большинстве случаев не выполняются из-за высокого риска рецидива в зоне анастомоза и вероятности повреждения возвратных нервов [9, 18]. Однако F.G. Pearson и соавт. в 1975 г. разработали методику гортанно-трахеальных резекций, которая предполагает удаление переднебоковых стенок трахеи и задней поверхности (печатки) перстневидного хряща, а также формирование первичного перстнетрахеального анастомоза ниже голосовой щели [9].

Н.А. Чертова и соавт. в 2020 г. описали наблюдение первичного аденокистозного рака трахеи с распространением на подскладковый отдел гортани. В этом случае были проведены хирургическое вмешательство в объеме ларингэктомии с резекцией 5 колец трахеи, адъювантная ЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 40 Гр) и 5 курсов химиотерапии по схеме: карбоплатин AUC 5–6 (720 мг) внутривенно + этопозид в дозе 200 мг внутривенно 1–3 дня с интервалом в 3 нед. В ходе наблюдения в течение 1 года развития рецидива и метастазов не было выявлено [13].

По данным Н.С. Grillo (2004), риск интра- и послеоперационных осложнений после резекций при аденокистозном раке трахеи составляет 13,3 %. Непосредственными причинами смерти большинства пациентов ($n = 7$) стали дыхательная недостаточность, несостоятельность швов анастомоза ($n = 3$) и аррозивное кровотечение из брахиоцефальной артерии ($n = 1$) [15].

Исследования, проведенные в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, показали возможности эндоскопической хирургии в лечении опухолей трахеи, которая применяется не только самостоятельно, но и в сочетании с последующей открытой резекцией трахеи, брахитерапией и стентированием [20, 28–31]. Известно, что стентирование в настоящее время является перспективным методом восстановления проходимости дыхательных путей и предотвращения явлений асфиксии. Однако при использовании этой методики возникает ряд проблем: так, у некоторых пациентов отмечаются миграция протеза, повторное стенозирование, трудности в подборе размера стента, обтурация его просвета мокротой и травматизация слизистой оболочки трахеи с последующим кровоизлиянием [14, 32].

По данным M.L.L. Madariaga и соавт., стенты, в частности саморасширяющиеся сетчатые металлические, не следует рассматривать как «мост» к хирургии, поскольку их использование связано с возникновением местных осложнений. Эти конструкции, как правило,

применяют у пациентов с ожидаемой выживаемостью 3–6 мес. При аденокистозном раке проводят более долгосрочное паллиативное лечение и оно может быть эффективным при использовании Т-образной силиконовой трубки, которая приводит к незначительному повреждению нормальной стенки трахеи. При выполнении эндоскопической операции на трахее большое значение имеет выбор методов обезболивания, который зависит от степени и протяженности стеноза. Применяются местное обезболивание или высокочастотная вентиляция легких с установкой дыхательного катетера дистальнее зоны стеноза [9, 30, 32, 33].

В.В. Соколов и соавт. в 2010 г. разработали метод комбинированной эндоскопической операции с применением 3 и более вариантов удаления опухоли. На 1-м этапе с целью тромбирования сосудов проводилась Nd:YAG-лазерная деструкция опухоли (мощность 30–40 Вт). Затем с помощью электропетли удаляли экзофитный компонент опухоли с последующей аргонплазменной коагуляцией или фотодинамической терапией [29–31].

Проблемой эндопротезирования трахеи занимались многие исследователи, но в основном изучалось лечение доброкачественных заболеваний [3, 7]. Были предприняты попытки восстановления трахеи с помощью силиконовых протезов и титанового кольца с использованием хряща носовой перегородки [14, 21, 26, 34–37].

Важным направлением в лечении злокачественных новообразований трахеи является ЛТ, которая может проводиться дистанционно или в сочетании с брахитерапией, что значительно увеличивает подводимую непосредственно к опухоли дозу ионизирующего излучения без повреждения окружающих тканей.

В работе А.В. Черниченко и соавт. (2017) представлен опыт лечения 50 больных с диагнозом «рак трахеи» (41 пациента с первичным заболеванием и 9 пациентов с рецидивами), которым проводили эндобронхиальную ЛТ (ЭБЛТ) [38]. Аденокистозный рак выявлен в 24 случаях, плоскоклеточный – в 20, аденокарцинома – в 4, диморфный рак – в 1, мелкоклеточный рак – в 1. Паллиативное лечение – ЭБЛТ (СОД 10–30 Гр) – проведено 14 больным. Кроме сохранения просвета органа, это позволило достичь адекватной вентиляции легких у 64,3 % пациентов. У всех больных отмечена ремиссия. Лучевая терапия по радикальной программе (ЭБЛТ (СОД 56–63 Гр) и ЛТ (СОД 14–36 Гр) с дистанционной ЛТ (СОД 40–60 Гр) проведены 36 больным. По данным авторов, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 83,3 %, 5-летняя – 66,7 %.

Перспективным направлением хирургии трахеи является ее трансплантация. В нашей стране и за рубежом этой проблеме посвящено много работ, но в них представлены единичные наблюдения [39–45].

Показаниями к трансплантации трахеи являются:

- тотальный рубцовый стеноз трахеи;

- обширный циркулярный дефект трахеи после полной несостоятельности анастомоза;
- нерезектабельный аденокистозный рак трахеи.

В настоящее время разработаны оригинальные подходы к трансплантации трахеи, предполагающие сохранение кровоснабжения в этом органе и создание трахеи с помощью использования регенеративных технологий на основе трупной трахеи или без ее применения.

М.И. Давыдов в 2001 г. выполнил аллотрансплантацию трахеи 2 пациенткам 64 и 44 лет с рецидивом аденокистозного рака трахеи после химиолучевого лечения [42]. Протяженность опухолевого поражения составляла 4,5 и 8,0 см соответственно. Пластика трахеи выполнялась с помощью гомотрансплантата из хрящей трахеи с предварительным моделированием диаметра трансплантата. В его просвет вводили силиконовый стент для обеспечения каркаса. Однако результаты этих операций были недостаточно эффективными [28].

Р. Macchiarini и соавт. в 2008–2011 гг. описали 9 наблюдений использования биоинженерного варианта пересадки трахеи, выращенной из собственных стволовых клеток пациента на основе донорского каркаса [22].

Многочисленные экспериментальные исследования, направленные на поиск надежных методов протезирования трахеи, имеют определенные перспективы, но примеры успешной пересадки этого органа единичны (в основном представлены неонкологической патологией – рубцово-воспалительными изменениями, стенозами и т. д.) [41, 45–47].

В.Д. Паршин и соавт. в 2007 г. выполнили первую пересадку реваскуляризированной трахеи в связи с субтотальным рубцовым стенозом с использованием комплекса трахеи и щитовидной железы с сохранением кровоснабжения, что способствовало приживлению трахеи [40]. При последующих трансплантациях применяли методику создания искусственно выращенной трахеи с помощью клеточных технологий и методов регенеративной медицины. Отдаленные результаты прослежены через 8 и 12 лет; все пациенты живы [48]. Проводятся также исследования по использованию тканевой инженерии как альтернативы аллотрансплантации трахеи у детей и взрослых.

Трансплантация трахеи обеспечивает воздухопроводную, эвакуационную, голосовую и защитную функции. Однако одной из основных нерешенных проблем этого метода является трахеомалиация, что требует дальнейших исследований.

Аденокистозный рак гортани

Известно, что на долю аденокистозного рака приходится менее 1 % злокачественных новообразований гортани [49–55]. По одним данным, эта опухоль чаще встречается у мужчин, по другим – у женщин. Пик заболеваемости приходится на 5–6-е десятилетие жизни.

Этиология развития данной патологии гортани недостаточно известна. Симптоматика заболевания обусловлена локализацией и размерами опухоли и чаще проявляется одышкой, охриплостью и болями при глотании [51, 52, 56]. При гистологическом исследовании выделяют 3 варианта рака: крибриформный, трубчатый и твердый. Регионарные метастазы выявляются у 10–15 % больных [50, 51].

R. V. Mourkarbel и соавт. по результатам ретроспективного исследования пациентов, находившихся на лечении в клинике Princess Margaret Hospital (Торонто, Канада) с 1963 по 2005 г., выявили аденокистозную карциному гортани у 15 больных. Из 1342 больных со злокачественными новообразованиями гортани, проходивших терапию в институте Gustave Roussy (Вильжюиф, Франция), эта опухоль обнаружена только у 5 человек [57].

Л. Г. Кожанов и соавт. в 2018 г. описали наблюдение аденокистозного рака гортани [17]. Клинические результаты лечения аденокистозной карциномы головы и шеи за 20-летний период в 2016 г. представили S. Ali и соавт. [2]. Авторы проанализировали результаты лечения 51 пациента, которые получали лечение с 1992 по 2011 г. Из них 40 больным выполнены хирургическое вмешательство и послеоперационная ЛТ. Десятилетняя выживаемость составила 93 %. У 11 пациентов наблюдался рецидив опухоли, у 9 из них выявлены метастазы в легкие. У 11 больных контрольной группы медиана наблюдения составила 21 мес, из них 5 больным с паллиативной целью проведена ЛТ. В 25 % случаев авторы наблюдали поздний рецидив заболевания, даже после хирургического вмешательства и ЛТ [17].

M. Amit и соавт. в 2015 г. описали 6 случаев аденокистозной карциномы гортани, которые были выявлены при анализе группы из 457 пациентов с аденокистозными карцинами головы и шеи: малых слюнных желез – 250 (55 %) больных, больших слюнных желез – 133 (29 %), носоглотки – 68 (15 %) [58].

Q. Wang и соавт. в 2018 г. представили наблюдение аденокистозной карциномы надгортанника у 55-летней женщины с 12-месячным анамнезом. У нее наблюдались охриплость, фарингит и эндофитный рост опухоли [55]. В связи с трудностями морфологической верификации потребовалась повторная биопсия. Больной выполнена эндоларингеальная резекция гортани. Края резекции были свободны от опухоли.

Распространение аденокистозной карциномы гортани и трахеи на щитовидную железу с проявлением в виде узлового образования в ней встречается крайне редко: авторы описывают единичные наблюдения. В доступной нам литературе приведены 7 таких случаев [59–65].

Обзор отечественной и мировой литературы 1912–2018 гг. показал, что аденокистозный рак гортани опи-

сан только у 253 человек [17, 54, 66]. По данным A. Co-sa-Pelaz и соавт., эта патология чаще выявляется у женщин (в 60,7 % случаев). Средний возраст пациентов составляет 52,3 года. Наиболее часто аденокистозный рак гортани локализуется в подскладочном отделе (в 58,2 % случаев), реже – в надскладочном (в 32,1 % случаев) и складочном (в 9,7 % случаев) отделах [50]. Согласно результатам проведенных исследований, наиболее распространенными симптомами были одышка (48 %) и охриплость (43,9 %). Регионарные метастазы выявлены у 15,4 % пациентов, отдаленные метастазы – у 33,3 %. Только хирургическое лечение проводилось в 43,3 % случаев, операции с ЛТ – в 43,3 %. Безрецидивная 4,5-летняя выживаемость пациентов составила 57,1 и 55,3 % соответственно [50].

В связи с редкостью аденокистозного рака гортани варианты его лечения до сих пор остаются спорными. Хирургическое вмешательство с последующей послеоперационной ЛТ или без нее остается основным методом терапии данной патологии. Из-за риска субмукозного распространения, периневральной и лимфососудистой инвазии часто требуется тотальная ларингэктомия, однако большинство авторов сходятся во мнении, что нужно проводить широкое местное иссечение. Эндоларингеальная резекция гортани возможна у отдельных пациентов с небольшими хорошо выраженными опухолями, отрицательными краями резекции и отсутствием метастазов. В связи с редким развитием метастазирования в регионарные ЛУ превентивная лимфаденэктомия не может быть рекомендована.

Заключение

Проблема диагностики и лечения аденокистозного рака трахеи и гортани актуальна в связи с редкостью выявления данной патологии, особенностями клинического течения, трудностями в морфологической интерпретации, выборе метода лечения и видов обезболивания, определении объема хирургического вмешательства, а также в послеоперационном ведении и реабилитации этих больных.

При аденокистозном раке трахеи применяют открытые резекции органа, комбинированную и ЛТ, эндотрахеальные операции с использованием эндоскопической техники и физических методов, эндопротезирования, трансплантации трахеи. Однако нерешенными остаются проблемы возникновения таких осложнений, как трахеомалация и стенозирование трахеи, что требует дальнейших исследований.

В связи с редкостью выявления аденокистозного рака гортани методы его лечения остаются спорными: комбинированное или хирургическое лечение, резекция или ларингэктомия. По мере накопления опыта возможна разработка алгоритма терапии этой группы больных.

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

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: клиническое руководство. 5-е изд. М.: Практическая медицина, 2013. 352 с. Доступно по: https://medbooks.org/index/Paches_A.I._Opuh.golovy_I_shei.pdf. [Paches A.I. Tumors of the head and neck. Clinical manual. 5th ed. Moscow: Prackticheskaya meditsina, 2013. 352 p. (In Russ)]. Available at: https://medbooks.org/index/Paches_A.I._Opuh.golovy_I_shei.pdf.
2. Ali S., Yeo J., Magos T. et al. Clinical outcomes of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single institution 20-year experience. *J Laryngol Otol* 2016;130(7):680–5. DOI: 10.1017/S0022215116008124.
3. Перельман М.И. Хирургия трахеи. М.: Медицина, 1972. 220 с. Доступно по: <https://studfile.net/preview/1215219>. [Perelman M.I. Surgery of trachea. Moscow: Medicina, 1972. 220 p. (In Russ.)]. Available at: <https://studfile.net/preview/1215219>.
4. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваршвили А.А. и др. Аденокистозный рак трахеи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2016;11(2):4–11. [Kharchenko V.P., Chkhikvadze V.D., Gvarishvili A.A. et al. Adenocystic tracheal cancer. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogov Zhurnal* 2016;11(2):4–11. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia20161124-11.
5. Zhao H., Xu S., Zhang L. et al. Surgical treatment of primary tracheal adenoid cystic carcinoma: report of 11 cases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2003;26(7):400–2.
6. Diaz-Mendoza J., Debiante L., Peralta A. et al. Tracheal tumors. *Curr Opin Pulm Med* 2019;25(4):336–43. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000585.
7. Паршин В.Д., Порханов В.А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии. М.: Альди-Принт, 2010. 477 с. Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01004419469>. [Parshin V.D., Porkhanov V.A. Surgery of the trachea with an atlas of operative surgery. Moscow: Aldi-Print 2010. 477 p. (In Russ.)]. Available at: <https://search.rsl.ru/record/01004419469>.
8. Клинические рекомендации. Рак трахеи. 2019. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325151/. [Clinical recommendation. Cancer of trachea. 2019. (In Russ.)]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325151/.
9. Мосин И.В., Гаврилов П.В., Мосина Н.В. Аденокистозный рак трахеи (обзор литературы и клиническое наблюдение). Медицинский альянс 2018;3:83–92. [Mosin I.V., Gavrilov P.V., Mosina N.V. Adenocystic tracheal cancer (literature review and clinical observation). *Meditsinskij al'yans* = Medical Alliance 2018;3:83–92. (In Russ.)].
10. Honings J., Gaissert H.A., Verhagen A.F. et al. Undertreatment OG tracheal carcinoma: multidisciplinary audit of epidemiologic data. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):246–53. DOI: 10.1245/s10434-008-0241-3.
11. Subremaniam T., Lennon P., Kinsella J., O'Neill S.P. Laryngeal hirsutism tracheal adenoid cystic carcinoma. *Case Rep Otolaryngol* 2015;2015:404586. DOI: 10.1155/2015/404586.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, A.O. Shahzadova. Moscow: MNIIOI im P.A. Gercena – filial FGBU «NMICT of Radiologii» Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
13. Чертова Н.А., Ульянова Ю.В., Енгибарян М.А. и др. Редкое клиническое наблюдение первичного рака трахеи. Южно-российский онкологический журнал 2020;4:47–53. [Chertova N.A., Ulyanova Yu.V., Engibaryan M.A. et al. A rare clinical case of primary tracheal cancer. *Yuzhno-rossijskij onkologicheskij zhurnal* = South Russian Journal of Oncology 2020;4:47–53. (In Russ.)].
14. Madariaga M.L.L., Gaissert H.A. Overview of malignant tracheal tumors. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7(2):244–54. DOI: 10.21037/acs.2018.03.04.
15. Grillo H.C. Urgent treatment of tracheal obstruction. In: *Surgery of the trachea and Bronchi*. London: BC Decker Inc Hamilton, 2004. 475 p.
16. Honings J., Gaissert H.A., Van der Heijen H.F. et al. Clinical aspects and treatment of primary tracheal malignancies. *Acta Otolaryngol* 2010;130(7):763–72. DOI: 10.3109/00016480903403005.
17. Кожанов Л.Г., Волченко Н.Н., Романова Е.С. и др. Наблюдение аденокистозного рака гортани. Вестник оториноларингологии 2018;3:69–70. [Kozanov L.G., Volchenko N.N., Romanova E.S. et al. Adenoid cystic carcinoma of the larynx: a case report. *Vestnik otorinolaringologii* = Bulletin of Otorhinolaryngology 2018;3:69–70. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino201883369.
18. Gaissert H.A., Grillo H.C., Shadmehr B.M. et al. Laryngotracheoplastic resection for primary tumors of the proximal airway. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):1006–9.
19. Порханов В.А., Поляков И.С., Сельващук А.П. и др. Циркулярная резекция бифуркации трахеи при различной легочной патологии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2007;3:58–66. [Porkhanov V.A., Polyakov I.S., Seluashchuk A.P. et al. Circular resection of tracheal bifurcation in various lung diseases. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya* = Thoracic and Cardiovascular Surgery 2007;3:58–66. (In Russ.)].
20. Соколов В.В., Телегина Л.В., Трахтенберг А.Х. и др. Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при злокачественных опухолях трахеи и бронхов. Российский онкологический журнал 2010;15(3):4–8. [Sokolov V.V., Telegina L.V., Trahtenberg A.H. et al. Endobronchial surgery and photodynamic therapy for malignant tumors of the trachea and bronchi. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal* = Russian Cancer Journal 2010;15(3):4–8. (In Russ.)].
21. Яицкий Н.А., Акопов А.Л., Соколов В.В. и др. Эндопротезирование трахеи при злокачественных новообразованиях. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2009;168(4):101–5. [Yaitsky N.A., Akopov A.L., Sokolov V.V. et al. Endoprosthesis of the trachea in malignant neoplasms. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* = Grekov bulletin of Surgery 2009;168(4):101–5. (In Russ.)].
22. Macchiarini P., Jungebluth P., Asaghi G. et al. Tracheobronchial transplantation. *Lancet* 2016;1:387(10016). DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00111-2.
23. Hogerle B., Lasitschka F., Muley T. et al. Primary adenoid cystic carcinoma of the trachea: clinical outcome of 38 patients after interdisciplinary treatment in a single institution. *Radiat Oncol* 2019;14(1):117. DOI: 10.1186/s13014-019-1323-z.
24. Gaissert H., Grillo H.C., Shadmehr M.B. Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina. *Ann Thorac Surg* 2004;78(6):1889–97. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2004.05.064.
25. Hazama K., Miyoshi S., Akashi A. et al. Clinicopathological investigation of 20 cases of primary tracheal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(1):1–5. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00728-5.
26. Ran J., Qu G., Chen X. et al. Clinical features, treatment and outcomes in patients with tracheal adenoid cystic carcinoma: a systematic literature review. *Radiat Oncol* 2021;16(1):38. DOI: 10.1186/s13014-021-01770-0.
27. Khaitan P.G. Endoscopic resection for tracheal adenoid cystic carcinoma? Is it time to change how we practice? (letter).

- Ann Thorac Surg 2021;111:1093–4. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.136.
28. Соколов В.В. Атлас эндоскопических внутрипросветных операций в клинической онкологии. Под ред. А.Х. Трахтенберга, А.Д. Каприна, В.И. Чиссова. М.: Практическая медицина, 2015. 152 с. [Sokolov V.V. Atlas of endoscopic intraluminal operations in clinical oncology. Ed. by A.H. Trahtenberg, A.D. Kaprin, V.I. Chissov. Moscow: Practical medicine, 2015. 152 p. (In Russ.)].
29. Соколов В.В., Телегина Л.В. Современные возможности эндобронхиальной хирургии и фотодинамической терапии при злокачественных опухолях трахеи и бронхов. Российский онкологический журнал 2010;15(3):46–9. [Sokolov V.V., Telegina L.V. Current possibilities of endobronchial surgery and photodynamic therapy for malignant tumors of the trachea and bronchi. Rossijskij onkologicheskij zhurnal = Russian Cancer Journal 2010;15(3):46–9. (In Russ.)].
30. Соколов В.В., Телегина Л.В., Осипова Н.А. и др. Оптимальные варианты эндотрахеальной-эндобронхиальной хирургии и терапии при злокачественных заболеваниях трахеи и бронхов. Вестник Московского онкологического общества 2006;2:7. [Sokolov V.V., Telegina L.V., Osipova N.A. et al. Endotracheal (endobronchial) surgery and therapy for stenotic and multiple primary malignancies. Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva = Proceedings of the Moscow Cancer Society 2006;2:7–8. (In Russ.)].
31. Соколов В.В., Телегина Л.В., Мененков В.Д. и др. Клинический опыт эндобронхиальной хирургии с использованием диодного лазера фирмы Dornier (Германия) у больных предраком трахеи и бронхов. Лазерная медицина 2012;16(4):29–33. [Sokolov V.V., Telegina L.V., Menenkov V.D. et al. Clinical experience of endobronchial surgery using a diode laser by Dornier company (Germany) in patients suffering of precancer and cancer of bronchus and trachea. Lazernaya medicina = Laser Medicine 2012;16(4):29–33. (In Russ.)].
32. Телегина Л.В., Пирогов С.С., Карпова Е.С. и др. Возможности современной эндотрахеобронхиальной хирургии и стентирования при стенизирующих злокачественных опухолях трахеи и бронхов. Московский хирургический журнал 2018;3(61):57. [Telegina L.V., Pirogov S.S., Karpova E.S. et al. Possibilities of modern endotracheobronchial surgery stenting with stenosing malignant tumors of the trachea and bronchi. Moskovskij hirurgicheskij zhurnal = Moscow Surgical Journal 2018;3(61):57. (In Russ.)].
33. Алексеев А.В., Выжигина М.А., Паршин В.Д. и др. Обзор современных методов респираторной поддержки в хирургии трахеи. Анестезиология и реаниматология 2016;61(5):391–5. [Aleksseev A.V., Vyzhigina M.A., Parshin V.D. et al. Review of modern methods of respiratory support in tracheal surgery. Anesteziology i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation 2016;61(5):391–5. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-391-395.
34. Бирюков Ю.В., Королева Н.С., Джафаров Ч.М. Больная после резекции и протезирования трахеи. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1987;5:78–9. [Biryukov Yu.V., Koroleva N.S., Dzhaifarov Ch.M. Patient after resection and prosthetics of the trachea. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya = Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1987;5:78–9. (In Russ.)].
35. Джафаров Ч.М., Перельман М.И. Силиконовые протезы дыхательных путей. Баку: Понеш, 1999. 129 с. [Dzhaifarov Ch.M., Perelman M.I. Silicone airway prostheses. Baku: Gyunesh, 1999. 129 p. (In Russ.)].
36. Перельман М.И., Бирюков Ю.В., Королева Н.С. и др. Протезирование трахеи. Хирургия 1988;9:43–8. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/010003_000061_2f7177da4bfa0f9c2b85668d1c9fa42/. [Perelman M.I., Biryukov Yu.V., Koroleva N.S. et al. The tracheal prosthesis. Hirurgiya = Surgery 1988;9:43–8. (In Russ.)]. Available at: https://rusneb.ru/catalog/010003_000061_2f7177da4bfa0f9c2b85668d1c9fa42/.
37. Aidonis A. Management of tracheal stenosis with a titanium ring and nasal septal cartilage. Eur Arch Otorhinolaryngol 2002;259(8):404–8. DOI: 10.1007/s00405-002-0483-9.
38. Черниченко А.В., Мещерякова И.А., Бойко А.В. и др. Эндобронхиальная лучевая терапия в лечении больных раком трахеи и легких. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2017;6(4):9–13. [Chernichenko A.V., Meshcheryakova I.A., Boiko A.V. et al. Endobronchial radiotherapy in the treatment of patients with tracheal and lung cancer. Onkologiya Zhurnal im. P.A. Gercena = P.A. Gerzen Journal of Oncology 2017;6(4):9–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog2017649-13.
39. Левашов Ю.Н., Яблонский П.К., Черный С.М. Успешная одномоментная аллотрансплантация грудного отдела трахеи у больной с идиопатическим фиброзирующим медиастинитом и резким стенозом трахеи. Пульмонология 1991;1(2):14–9. [Levashev Yu.N., Yablonskiy P.K., Chernyi S.M. Successful single-stage allotransplantation of the thoracic trachea in a patient with idiopathic fibrosing mediastinitis and severe tracheal stenosis. Pul'monologiya = Pulmonology 1991;1(2):14–9. (In Russ.)].
40. Паршин В.Д., Миланов Н.О., Трофимов Е.И. и др. Первая трансплантация ревааскуляризированной трахеи с субтотальным рубцовым стенозом. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2007;1:64–8. [Parshin V.D., Milanov N.N., Trofimov Ye.I. et al. The first transplantation of the revascularized trachea in a patient with subtotal cicatricial stenosis. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya = Thoracic and Cardiovascular Surger 2007;1:64–8. (In Russ.)].
41. Левашев Ю.Н., Яблонский П.К., Пищик В.Г. Аллотрансплантация трахеи в клинике и эксперименте. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2009;1(168):108–11. [Levashev Y.N., Yablonskiy P.K., Pishchik V.G. Tracheal allotransplantation in the clinic and in the experiment. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova = Grekov Bulletin of Surgery 2009;1(168):108–11. (In Russ.)].
42. Давыдов М.И. Два случая аллотрансплантации трахеи. Вестник Московского онкологического общества РОНЦ 2002;3:17. Доступно по: <https://www.ikzm.narod.ru/new/davydov.htm>. [Davydov M.I. Two cases of tracheal allotransplantation. Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva RONC = Proceedings of the Moscow Cancer Society 2002;3:17. (In Russ.)]. Available at: <https://www.ikzm.narod.ru/new/davydov.htm>.
43. Паршин В.Д., Порханов В.А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии. М.: Альда-Принт, 2010. 477 с. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004419469>. [Parshin V.D., Porkhanov V.A. Surgery of the trachea with an atlas of operative surgery. Moscow: Aldi-Print, 2010. 477 p. (In Russ.)]. Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004419469>.
44. Macchiarini P., Jungebluth P., Jungebluth P. et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. Lancet 2008;372(9655):2023–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61598-6.
45. Haag J.C., Jungebluth P., Macchiarini P. Tracheal replacement for primary tracheal cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2013;21(2):171–7. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32835e21.
46. Барановский Д.С., Демченко А.Г., Оганесян Р.В. и др. Получение бесклеточного матрикса хряща трахеи для тканеинженерных конструкций. Вестник Российской академии медицинских наук 2017;72(4):254–60. [Baranovsky D.S., Demchenko A.G., Oganessian R.V. et al. Acellular tracheal cartilaginous scaffold producing for tissue-engineered constructs. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2017;72(4):254–60. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn723.

47. Королева И.М., Паршин В.Д., Мищенко М.А. и др. Визуализация трахеи после пересадки трансплантата, подготовленного методом регенеративной медицины. *Диагностическая и интервенционная радиология* 2015;9(2):23–9. [Koroleva I.M., Parshin V.D., Mishchenko M.A. et al. Visualization of the trachea after transplantation of a transplant prepared by regenerative medicine. *Диагностическая и интервенционная радиология = Diagnostic and Interventional Radiology* 2015;9(2):23–9. (In Russ.)].
48. Паршин В.Д., Люндуп А.В., Тарабрин Е.А. и др. Отдаленные результаты трансплантации трахеи: успех и нерешенные проблемы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2018;11:11–9. [Parshin V.D., Lundup A.V., Tarabrin E.A. et al. Long-term results of tracheal transplantation: success and unresolved problems. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery* 2018;11:11–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia201811111.
49. Karatayli-Ozgursoy S., Bishop J.A., Hillel A.T. et al. Malignant salivary gland tumours of the larynx: a single institution review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2016;36(4):289–94. DOI: 10.14639/0392-100X-807.
50. Coca-Pelaz A., Barnes L., Rinaldo A. et al. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the larynx: a collective international review. *Adv Ther* 2016;33(4):553–79. DOI: 10.1007/s12325-016-0311-z.
51. Ricciardiello F., Addeo R., Miriam Di Lullo A. et al. Adenoid cystic carcinoma of the larynx in a 70-year-old patient: a case report. *Oncol Lett* 2018;16(3):2783–8. DOI: 10.3892/ol.2018.8976.
52. Liu W., Chen X. Adenoid cystic carcinoma of the larynx: a report of six cases with review of the literature. *Acta Otolaryngol* 2015;135(5):489–93. DOI: 10.3109/00016489.2014.990583.
53. Srivastava R., Bhatia N. Adenoid cystic carcinoma of larynx. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;49(3):280–1. DOI: 10.1007/BF02991292.
54. Cui Y., Bi L., Sun L. et al. Laryngeal adenoid cystic carcinoma. Three cases report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(51):e18177. DOI: 10.1097/MD.00000000000018177.
55. Wang Q., Yu X.S., Liu Y. et al. Adenoid cystic carcinoma in ventricle of larynx. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(50):e13622. DOI: 10.1097/MD.00000000000013622.
56. Dubal P.M., Svider P., Folbe A.J. et al. Laryngeal adenoid cystic carcinoma: a population-based perspective. *Laryngoscope* 2015;125(11):2485–90. DOI: 10.1002/lary.25448.
57. Mourkarbel R.V., Goldstein D.P., O'Sullivan B. et al. Adenoid cystic carcinoma of the larynx: a 40-year experience. *Head Neck* 2008;30(7):919–24. DOI: 10.1002/hed.20802.
58. Amit M., Naara S., Sharma K. et al. Elective neck dissection in patients with head and neck adenoid cystic carcinoma: an international collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1353–9. DOI: 10.1245/s10434-014-4106-7.
59. Idowu M., Reiter E., Powers C. Adenoid cystic carcinoma: a pitfall in aspiration cytology of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 2004;121(4):551–6. DOI: 10.1309/NKED-4TJX-UENR-21M2.
60. Shirian S., Maghbool M., Aledavood S. et al. Adenoid cystic carcinoma of the larynx presenting as a thyroid mass and brief literature review. *Acta Cytol* 2017;61(3):237–41. DOI: 10.1159/000464271.
61. Natarajan S., Greaves T., Raza A. et al. Fine-needle aspiration of an adenoid cystic carcinoma of the larynx mimicking a thyroid mass. *Diagn Cytopathol* 2004;30(2):115–8. DOI: 10.1002/dc.10415.
62. Qi D., Feng L., Li J. et al. Primary adenoid cystic carcinoma of trachea with thyroid invasion a case report and literature review. *Oncol Targets Ther* 2016;9:6291–6. DOI: 10.2147/OTT.S112498.
63. Kukwa W., Korzen P., Wojtowicz P. et al. Tracheal adenoid cystic carcinoma mimicking a thyroid tumor: a case report. *Oncol Lett* 2014;8(3):1312–6. DOI: 10.3892/ol.2014.2282.
64. Nuwal P., Dixit R., Singhal A.K. Primary adenoid cystic carcinoma of trachea presenting as midline neck swelling and mimicking thyroid tumor: a case report and review of literature. *Lung India* 2010;27(3):16709. DOI: 10.4103/0970-2113.68330.
65. Katepur A., Darshan P., Srinivas K.G. et al. Adenoid cystic carcinoma of trachea masquerading as papillary thyroid cancer – a case report. *Case Rep Clin Pathol* 2014;1(2). DOI: 10.5430/CRCP.V1N2P53. Available at: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.653.3133&rep=rep1&type=pdf>.
66. Marchiano E., Chin O.E., Fang C.H. et al. Laryngeal adenoid cystic carcinoma: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(3):433–9. DOI: 10.1177/0194599815621884.

Вклад авторов

Л.Г. Кожанов, А.Л. Кожанов, Е.С. Романова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

L.G. Kozhanov, A.L. Kozhanov, E.S. Romanova: literature review on the topic of the article, writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Кожанов / L.G. Kozhanov: <https://orcid.org/0000-0003-2591-0951>

А.Л. Кожанов / A.L. Kozhanov: <https://orcid.org/0000-0002-4822-392X>

Е.С. Романова / E.S. Romanova: <https://orcid.org/0000-0002-2288-0470>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.11.2021. Принята к публикации: 16.12.2021.

Article submitted: 14.11.2021. Accepted for publication: 16.12.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-107-113



Современные стратегии лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг: обзор литературы

К.Е. Рощина¹, А.Х. Бекашев^{1,2}, Д.Р. Насхлеташвили¹, И.К. Осин³, А.Н. Саватеев³, Д.А. Халафян³

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

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

³Центр «Гамма-нож» ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, стр. 3

Контакты: Кристина Евгеньевна Рощина Roshchina93@list.ru

Метастатическое поражение головного мозга при раке почки, по данным литературы, встречается у 6,5 % пациентов. Внедрение новых методик, связанных с применением таргетных препаратов, ингибиторов контрольных точек иммунитета и инновационных методик лучевой терапии, позволяет значительно увеличить выживаемость пациентов. Эффективная лекарственная терапия и локальный контроль метастазов в головной мозг имеют первостепенное значение для прогноза общей выживаемости и качества жизни больных. В этом обзоре обобщены данные научной литературы о применении локальных и системных методов лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в головной мозг, локальное лечение, таргетная терапия, ингибиторы контрольных точек иммунитета

Для цитирования: Рощина К.Е., Бекашев А.Х., Насхлеташвили Д.Р. и др. Современные стратегии лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):107–113. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-107-113.

Modern strategies for the treatment of patients with kidney cancer of brain metastases: literature review

K.E. Roshchina¹, A.Kh. Bekyashev^{1,2}, D.R. Naskhletashvili¹, I.K. Osinov³, A.N. Savateev³, D.A. Khalafyan³

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

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

³Center "Gamma Knife" of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery; Bld. 3, 16th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Kristina Evgenievna Roshchina Roshchina93@list.ru

According to the literature, metastatic brain damage in kidney cancer occurs in 6.5 % of patients. The introduction of new techniques associated with the use of targeted drugs, immune checkpoint inhibitors and innovative radiation therapy techniques can significantly increase patient survival. Effective drug therapy and local control of brain metastases are of paramount importance for predicting overall survival and quality of life for patients. This literature review summarizes the scientific literature data on the use of local and systemic methods of treatment in patients with metastases of kidney cancer to the brain.

Key words: kidney cancer, brain metastases, local treatment, targeted therapy, immune checkpoint inhibitors

For citation: Roshchina K.E., Bekyashev A.Kh., Naskhletashvili D.R. et al. Modern strategies for the treatment of patients with kidney cancer of brain metastases: literature review. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(1): 107–113. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-107-113.

Введение

Метастазы в головной мозг (МГМ) злокачественных опухолей — наиболее часто встречающиеся интракраниальные образования. Развитие МГМ является неблагоприятным фактором прогноза общей выживаемости (ОВ). В связи с совершенствованием лекарственного лечения и улучшением методов нейровизуализации продолжительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, возрастает частота регистрации МГМ. По данным популяционного канцер-регистра Population-based Maastricht Cancer Registry, у 232 (8,5 %) из 2724 пациентов со злокачественными опухолями, которые получили специфическое лечение в период с 1986 по 1995 г., возникли МГМ. При раке почки (РП) 5-летняя кумулятивная частота развития МГМ составила 7–13 %. Этот показатель значительно возрос в последние 2 десятилетия [1–3].

Лекарственный подход к лечению метастатического РП существенно изменился благодаря внедрению в клиническую практику таргетной терапии и ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТ), что позволило обеспечить увеличение ОВ пациентов с данной патологией. Как правило, большинство больных с МГМ исключались из важных клинических исследований из-за плохого прогноза ОВ. Следовательно, данные с высоким уровнем доказательности клинической эффективности применения таргетной терапии и ИКТ отсутствуют [4].

В настоящее время локальное лечение — стереотаксическая радиотерапия, хирургическое вмешательство, облучение всего головного мозга (ГМ) — является важнейшим компонентом мультидисциплинарного подхода к терапии пациентов с МГМ. В данном обзоре литературы представлен анализ эффективности и безопасности использования локальных и системных методов лечения больных с РП с МГМ.

Эпидемиология метастазов рака почки в головной мозг

Метастатическое поражение головного мозга встречается в 10 раз чаще, чем первичные опухоли центральной нервной системы. Также можно отметить, что частота поражения ГМ при РП значительно увеличивается при наличии метастазов в костях, легких, медиастинальных лимфатических узлах [5]. В ряде исследований изучались факторы риска развития МГМ при РП. Было обнаружено, что возраст ≤ 60 лет, светлоклеточный вариант опухоли, наличие саркоматоидного компонента, стадия T2–4N+, размер первичной опухоли ≥ 10 см и наличие метастазов в легких являлись факторами высокого риска развития МГМ при РП [6–9]. Несмотря на частое возникновение МГМ при данном заболевании, клинические рекомендации исключают рутинное выполнение магнитно-резонансной томографии ГМ у пациентов с отсутствием неврологической симпто-

матики [10, 11]. Поскольку достижения в области как локальной, так и системной терапии метастатического поражения ГМ способствуют улучшению результатов лечения, важной задачей является раннее обнаружение бессимптомных МГМ. В связи с этим систему диагностики пациентов с РП (первоначальный МРТ-скрининг ГМ и периодическое наблюдение в процессе лечения) стоит пересмотреть. Особенно это касается больных с высоким риском развития МГМ.

Факторы прогноза общей выживаемости пациентов с метастазами рака почки в головной мозг

Прогностические факторы ОВ важны для определения оптимального метода лечения пациентов с МГМ. Ранее для прогноза ОВ после нейрохирургического лечения и радиотерапии больных с данной патологией были разработаны несколько прогностических шкал, таких как шкала Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis (RTOG RPA), Graded Prognostic Assessment score (GPA), Score Index for Radiosurgery (SIR) и Basic Score for Brain Metastases (BS-BM) [12, 13]. Однако они использовались в исследованиях, посвященных различным гистологическим типам первичной опухоли и включавших минимальное количество пациентов с МГМ РП. Для получения более точных результатов была разработана шкала прогноза ОВ, используемая для 5 конкретных диагнозов Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA), в том числе для РП. Она включает такие прогностические критерии, как функциональный статус, возраст пациента, экстракраниальное поражение, уровень гемоглобина, возможность контроля первичной опухоли [14].

Для определения оптимальных методов лечения и улучшения прогноза ОВ пациентов с МГМ РП в нескольких ретроспективных исследованиях изучались и другие прогностические факторы. М. Ali и соавт. предложили модифицировать шкалу DS-GPA для РП с учетом суммарного объема МГМ [15]. Затем Z. Ali и соавт. разработали новую прогностическую шкалу (CERENAL), предполагающую оценивание таких клинических факторов, как функциональный статус по шкале Карновского (>70 или ≤ 70 баллов), возраст пациента на момент выявления первичных МГМ (≤ 50 или > 50 лет), прогрессирование или стабилизация онкологического заболевания, включая первичный очаг, наличие экстракраниальных метастазов (да/нет) и радиохирургия в анамнезе, число МГМ (1 или 2 и более) [16]. М. Vickers и соавт. проанализировали результаты лечения 106 пациентов с МГМ РП и обнаружили, что их функциональный статус по шкале Карновского < 80 , время развития МГМ от момента постановки диагноза < 12 мес и наличие более 4 МГМ были предикторами более низкой медианы ОВ с момента выявления метастазов [17].

Локальное лечение метастазов рака почки в головной мозг

При выборе лечения пациентов с МГМ важен мультидисциплинарный подход, предполагающий привлечение различных специалистов (онколога, нейрохирурга, радиолога). Также необходимо учитывать соматическое состояние пациента, количество и размеры метастатических очагов в ГМ, наличие и контроль экстракраниальных метастазов. Только при учете всех факторов можно выбрать оптимальную тактику терапии этой когорты пациентов. Задачами нейрохирургического лечения являются обеспечение быстрого симптоматического эффекта, проведение гистологической верификации диагноза, достижение локального контроля МГМ, а также продление и улучшение качества жизни больных.

В случае единичного и симптоматического МГМ и при отсутствии экстракраниальных метастазов или их удовлетворительном контроле нейрохирургическое лечение является «золотым стандартом», особенно для пациентов моложе 60 лет [18, 19]. Для снижения риска возникновения локального рецидива после такого лечения и для улучшения локального контроля рекомендуется послеоперационная радиотерапия ложа удаленной опухоли [20–24]. Исследование J. Verma и соавт. продемонстрировало, что локальный контроль МГМ после нейрохирургического или радиохирургического лечения значительно лучше, чем у пациентов без проведения локальной терапии ($p = 0,002$ и $p < 0,0001$ соответственно) [25]. В работе F. Irrep и соавт. показано, что у пациентов, получающих комбинированную терапию (радио- и нейрохирургическую), ОВ выше, чем у пациентов, проходящих только радиохирургическое лечение (медиана ОВ 21,9 и 13,9 мес соответственно) [26]. Учитывая радиорезистентность РП и высокий риск возникновения когнитивных нарушений после облучения всего головного мозга, эффективность радиохирургии даже при множественных МГМ возрастает при условии отсутствия или стабилизации экстракраниальных метастазов.

Как правило, у пациентов с ограниченными МГМ (1–4 очага), их максимальным диаметром $\leq 2,5$ см облучение всего ГМ заменяется радиохирургическим лечением, поскольку считается, что локальный контроль с помощью данной терапии снижается по мере увеличения размера метастатического очага. Обычно МГМ диаметром более 2,5–3 см являются слишком большими для проведения радиохирургического лечения. При размере МГМ 2 см и более возрастает риск возникновения как локального рецидива, так и радиационно-индуцированного некроза, который зависит от дозы радиации, которую следует уменьшать по мере увеличения объема облучаемого очага [27–29].

Исследование M. Yamamoto и соавт., в которое были включены 1194 пациента с множественными МГМ

(в том числе 36 — с МГМ РП), продемонстрировало 2-й уровень доказательности эффективности применения только радиохирургического лечения у больных с наличием до 10 МГМ [30]. R. Dirk и соавт. проанализировали дозу лучевой нагрузки при данной терапии и пришли к выводу, что доза 20 Гр обеспечивает значительно лучший локальный контроль по сравнению с дозой 16–18 Гр (81 и 50 % соответственно; $p < 0,001$) [31]. В связи с этим следует рассмотреть возможность применения однократной радиохирургии с использованием высоких доз облучения у пациентов, которые не являются кандидатами на нейрохирургическое лечение с учетом количества метастатических очагов и факторов прогноза ОВ. Что касается облучения всего ГМ, хотя показания к его проведению ограничены в связи с нейротоксичностью и невысокой эффективностью, этот метод может использоваться у пациентов с множественными МГМ, которым нельзя провести нейрохирургическое или радиохирургическое лечение. С развитием новых технологий в будущем показания к локальной терапии, вероятно, будут расширяться [32, 33].

Таргетная терапия пациентов с метастазами рака почки в головной мозг

Интактный гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению большинства противоопухолевых препаратов в ГМ [34, 35]. Однако в исследовании S. Hu и соавт. на доклинических моделях животных было продемонстрировано, что ингибиторы тирозинкиназ, такие как сунитиниб, кабозантиниб и сорафениб, способны проникать в ГМ [36]. В отдельных клинических исследованиях продемонстрирована активность этих препаратов у пациентов с МГМ без увеличения риска развития осложнений или внутримозговых кровоизлияний, что лежит в основе их безопасного использования в этой группе больных [37]. В открытое нерандомизированное исследование Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) были включены 2488 пациентов с распространенным РП. Оценивались безопасность и эффективность использования сорафениба. Лечение по поводу МГМ ранее проводилось 65 (2,6 %) больным. У 47 (72,3 %) из них был зафиксирован интракраниальный ответ, у 2 (4,2 %) — частичный ответ и у 33 (70 %) — интракраниальная стабилизация [38].

Для оценки безопасности и эффективности применения сорафениба у пациентов с метастатическим РП в 18 странах проводилось также наблюдательное проспективное исследование PREDICT. В него были включены 113 пациентов с МГМ. Средняя продолжительность терапии этих больных сорафенибом составила 7,0 мес, что совсем немного отличалось от значения этого показателя для всей популяции (7,3 мес) [39]. В рамках глобальной программы расширенного доступа M. Gore и соавт. проанализировали активность сунитиниба в отношении МГМ РП. Из 4371 включенного

в исследование пациента с РП у 321 (7 %) были МГМ. Все больные получили в среднем 3 цикла таргетной терапии. Причинами ее прекращения стали недостаточная эффективность (32 %) и развитие нежелательных явлений (8 %).

Эффективность применения сунитиниба при МГМ определялась у 213 (66,4 %) из 321 пациента. У 26 (12 %) больных зарегистрирован объективный ответ на лечение. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,6 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,2–6,1), а ОВ – 9,2 мес (95 % ДИ 7,8–10,9). В целом в анализируемой популяции частота объективного ответа была равна 16 % (95 % ДИ 15–17), медианы выживаемости без прогрессирования и ОВ – 9,4 (95 % ДИ 8,8–10,0) и 18,7 (95 % ДИ 17,5–19,5) мес соответственно. Профиль безопасности сунитиниба у пациентов с МГМ РП был сопоставим с таковым в общей популяции метастатического РП. Препарат показал эффективность в отношении МГМ [40]. В рамках глобальной программы расширенного доступа Global Expanded-Access Program (EAP). C.N. Sternberg и соавт. исследовали когорту пациентов с МГМ РП, получавших сунитиниб. Частота объективного ответа МГМ составила 4 %, стабилизация болезни (не менее 3 мес) достигнута у 35 % пациентов. Клиническая эффективность сунитиниба у больных с МГМ РП оказалась равной 39 % [41]. Некоторые исследования показали эффективность пазопаниба в отношении МГМ РП: у 60 % пациентов наблюдалась стабилизация процесса, у 13 % – частичный ответ [42, 43].

Кабозантиниб является ингибитором различных рецепторных тирозинкиназ, участвующих в процессе роста опухоли, ремоделировании костной ткани, ангиогенезе, формировании лекарственной устойчивости [44]. S. Négrier и соавт. описали 2 клинических случая безопасности и эффективности использования кабозантиниба у пациентов с МГМ РП при рецидивах после применения радиохирургии, предполагая его противоопухолевую активность в центральной нервной системе [45]. Позже ретроспективное исследование L. Hirsch и соавт., в которое вошли больные с метастатическим РП и метастазами в ГМ, проходившие лечение в 15 международных учреждениях (США, Бельгии, Франции и Испании) в период с января 2014 г. по октябрь 2020 г., подтвердило эффективность использования данного препарата в отношении МГМ РП [46]. Результаты применения кабозантиниба оценены в 2 когортах больных. В когорте А были включены пациенты с прогрессирующими МГМ без использования локального лечения, а в когорте В – со стабильными или прогрессирующими МГМ, получавшие локальное лечение по поводу МГМ. Все больные получали кабозантиниб. Из 88 пациентов с МГМ РП, включенных в исследование, 33 (38 %) относились к когорте А и 55 (62 %) – к когорте В. Средний срок наблюдения составил 17 мес,

частота объективного ответа МГМ в когортах А и В – 55 и 47 % соответственно.

Кабозантиниб не вызывал побочных эффектов. Летальных исходов, связанных с лечением, также не было. В этом исследовании кабозантиниб продемонстрировал хорошую интракраниальную активность и приемлемый профиль безопасности у пациентов с МГМ РП. Таким образом, поддержка проспективных исследований эффективности данного препарата при МГМ у пациентов с РП имеет большое значение [46, 47]. В целом результаты применения ингибиторов тирозинкиназ 1-го поколения не были обнадеживающими, поэтому не достигнуто единого мнения относительно их включения в лечение пациентов с МГМ. Однако доказательства безопасности этих препаратов оправдывают их использование в качестве терапии 2-й линии при небольших и бессимптомных МГМ в рамках междисциплинарного подхода и, возможно, после проведения радиотерапии.

Кабозантиниб показал интракраниальную активность у пациентов с МГМ РП, но этот факт требует подтверждения, что вызывает необходимость проведения проспективных исследований. К наиболее интересным продолжающимся клиническим испытаниям эффективности кабозантиниба относится многоцентровое открытое проспективное исследование II фазы (NCT03967522), целью которого является оценка эффективности и безопасности использования кабозантиниба у пациентов с МГМ РП.

Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг

Внедрение в клиническую практику ИКТ произвело революцию в области лечения пациентов с РП. Однако больные с МГМ РП, как правило, исключались из важных клинических исследований. Данные о безопасности и эффективности применения ИКТ в этой группе пациентов получены в небольших сериях испытаний, которые в целом показали их эффективность, сопоставимую с результатами базовых исследований [48]. Биологическое обоснование использования ИКТ в случае МГМ РП основывается на том, что их воспалительное микроокружение является высокоиммунным, о чем свидетельствует выраженная инфильтрация лимфоцитов стромы опухоли [49].

В исследовании II фазы GETUG-AFU 26 NIVOREN оценивались безопасность и эффективность терапии ниволумабом у пациентов с метастатическим РП после неэффективности ингибиторов тирозинкиназ. У 85 из 729 пациентов были бессимптомные МГМ при наличии/отсутствии предшествующей локальной терапии МГМ. Первичной конечной точкой была частота интракраниального ответа у больных с МГМ, не получавших локального лечения. Выявлена ограниченная

интракраниальная активность ниволумаба: только у 4 (12 %) из 34 пациентов зарегистрирован объективный ответ со стороны МГМ. Следует отметить, что у этих больных метастатические очаги были небольшого размера (<1 см в диаметре). У пациентов, которым ранее проводилась локальная терапия, риск интракраниальной прогрессии оказался значительно ниже, чем у пациентов, которые не получали лечение по поводу МГМ. Исследователи пришли к выводу, что больным с МГМ перед терапией ИКТ следует назначать локальное лечение МГМ [50].

Представлены промежуточные результаты клинического исследования CheckMate 920, в котором оценивалась эффективность применения ниволумаба и ипилимумаба у пациентов с метастатическим РП. В него включены больные с первично выявленным РП различной гистологии, бессимптомными метастазами в ГМ (которые не требуют назначения кортикостероидов и проведения радиотерапии) и высоким функциональным статусом (индекс Карновского ≥ 70). Пациентам проводилась терапия ниволумабом (в дозе 3 мг/кг) и ипилимумабом (в дозе 1 мг/кг) каждые 3 нед (4 курса) с последующим введением ниволумаба в дозе 480 мг каждые 4 нед. Больные получали лечение до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или сроком до 2 лет. Всего в группу пациентов с МГМ включены 28 человек. Период наблюдения составил 6,5 мес. У 6 пациентов в течение 100 дней после введения последней дозы препарата зарегистрированы иммуноопосредованные нежелательные явления III–IV степени. Частота объективного ответа, по RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), составила 28,6 % (95 % ДИ 13,2–48,7), медиана выживаемости без прогрессирования – 9,0 мес. Медиана ОВ не была достигнута. Согласно результатам исследования, у пациентов с ранее нелеченными МГМ РП терапия ниволумабом и ипилимумабом показала приемлемый профиль безопасности и минимальную противоопухолевую активность [51].

В настоящее время проводится исследование II фазы (NCT04434560), целью которого является оценка возможности проведения и эффективности неоадьювантной иммунотерапии у пациентов с первично выявленными МГМ солидных опухолей, которым можно выполнять нейрохирургическое лечение.

Основной целью исследования являлась оценка эффективности применения ипилимумаба и ниволумаба в неоадьювантном режиме до нейрохирургического лечения или стереотаксической радиохирургии у пациентов с метастазами солидных опухолей в ГМ (включая метастазы РП). Конечными точками исследования были выживаемость без прогрессирования и ОВ, время до развития локальных рецидивов и дистантных метастазов в ГМ, частота радионекроза в процессе изучения, профили иммунной экспрессии.

Заключение

Прогноз пациентов с МГМ РП обычно неблагоприятный, но проведение комбинированного лечения может обеспечить некоторым больным более длительную выживаемость. Для выбора оптимальной стратегии терапии необходимо знать такие прогностические факторы, как функциональный статус, экстракраниальная распространенность болезни, количество/размер/локализация МГМ). Результаты большинства недавних исследований показывают возможность использования ингибиторов тирозинкиназ или ИКТ при МГМ РП в сочетании с локальной терапией (радиохирургическое или нейрохирургическое лечение) без изменения профилей клинической безопасности. Однако для подтверждения ретроспективных данных необходимы дальнейшие проспективные исследования с более длительным периодом наблюдения, подтверждающие эффективность и безопасность агрессивных комбинированных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schouten L., Rutten J., Huveneers H. et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94(10): 2698–705. DOI: 10.1002/cncr.10541.
2. Sun M., Velasco G., Brastianos P., Aizer A. et al. The development of brain metastases in patients with renal cell carcinoma: epidemiologic trends, survival, and clinical risk factors using a population-based cohort. *Eur Urol Focus* 2019;5(3):474–81. DOI: 10.1016/j.euf.2017.12.007.
3. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга. *Злокачественные опухоли* 2014;3:137–40. [Golantov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R. et al. Modern approaches to radiation treatment of metastatic brain damage. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2014;(3):137–40. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-137-140.
4. Heng D., Choueiri T., Rini B. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014;25(1):149–54. DOI: 10.1093/annonc/mdt492.
5. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23(4):973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362.
6. Sun M., Velasco D.G., Brastianos P. et al. The development of brain metastases in patients with renal cell carcinoma: epidemiologic trends, survival, and clinical risk factors using a population-based cohort. *Eur Urol Focus* 2019;5(3):474–81. DOI: 10.1016/j.euf.2017.12.007.
7. Zhuang W., Li Y., Chen P. et al. Do renal cell carcinoma patients with brain metastases still need nephrectomy? *Int*

- Urol Nephrol 2019;51(6):941–9.
DOI: 10.1007/s11255-019-02139-9.
8. Ke Z., Chen S., Chen Y. et al. Risk factors for brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *BioMed Res Int* 2020;2020:6836234.
DOI: 10.1155/2020/6836234.
 9. Tsivian M., Moreira D., Caso Jorge R. et al. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2027–31.
DOI: 10.1200/JCO.2010.30.9484.
 10. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810.
DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
 11. Ward R., Tanaka H., Campbell S. et al. 2017 AUA renal mass and localized renal cancer guidelines: imaging implications. *Radio Graphics* 2018;38(7):2021–33.
DOI: 10.1148/rg.2018180127.
 12. Sperduto P., Kased N., Roberge D. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30(4):419–25.
DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0527.
 13. Gaspar L., Scott C., Rotman M. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745–51.
DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0.
 14. Алешин В.А., Бекашев А.Х., Белов Д.М. и др. Индивидуализация лечения пациентов с церебральными метастазами злокачественных опухолей. Прогностическая шкала TuNS. Злокачественные опухоли 2017;7(4):48–52.
[Aleshin V.A., Bekashev A.Kh., Belov D.M. et al. Individualization of treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors. The Tunes Predictive Scale. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2017;7(4):48–52. (In Russ.)].
DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-48-52.
 15. Ali M., Hirshman B., Wilson B. et al. Improving the prognostic value of disease-specific graded prognostic assessment model for renal cell carcinoma by incorporation of cumulative intracranial tumor volume. *World Neurosurg* 2017;108:151–6.
DOI: 10.1016/j.wneu.2017.07.109.
 16. Ali Z., Rottey S., Barthelemy P. et al. Brain metastasis and renal cell carcinoma: prognostic scores assessment in the era of targeted therapies. *Anticancer Res* 2019;39(6):2993–3002.
DOI: 10.21873/anticancer.13431.
 17. Vickers M., Al-Harbi H., Choueiri T. et al. Prognostic factors of survival for patients with metastatic renal cell carcinoma with brain metastases treated with targeted therapy: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):311–5.
DOI: 10.1016/j.clgc.2013.04.012.
 18. Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и др. Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Опухоли головы и шеи 2017;7(3):19–30.
[Banov S.M., Galanov A.V., Iyalov S.R. et al. Results of radiosurgical and drug treatment of patients with brain metastases. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2017;7(3):19–30. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30.
 19. Noordijk E., Vecht C., Naaxma-reekhe H. et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):711–6.
DOI: 10.1016/0360-3016(94)90558-4.
 20. Ветлова Е.Р., Банов С.М., Голанов А.В. Современная стратегия комбинации хирургического и лучевого лечения у пациентов с метастазами в головном мозге. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. акад. Н.Н. Бурденко 2017;81(6):108–15.
[Vetlova E.R., Barinov S.M., Galanov A.V. Modern strategy of combination of surgical and radiation treatment in patients with brain metastases. *Zhurnal "Voprosy neirohirurgii"* im. akad. N.N. Burdenko = Journal "Questions of Neurosurgery" named after akad. N.N. Burdenko. 2017;81(6):108–15. (In Russ.)].
DOI: 10.17116/neiro2017816108-115.
 21. Hara W., Tran P., Li G. et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery* 2009;64 (2 Suppl):A26–32.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000339118.55334.EA.
 22. Sheehan J., Sun M., Kondziolka D. et al. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg* 2003;98(2):342–9.
DOI: 10.3171/jns.2003.98.2.0342.
 23. Soltys S., Adler J., Lipani J. et al. Stereotactic radiosurgery of the post-operative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):187–93.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.068.
 24. Chang E., Selekl U., Hassenbusch S. et al. Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2005;56(5):936–45.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000158324.20757.AC.
 25. Verma J., Jonasch E., Allen P. et al. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36(6):620–4.
DOI: 10.1097/COC.0b013e31825d59db.
 26. Ippen F., Mahadevan A., Wong E. et al. Stereotactic radiosurgery for renal cancer brain metastasis: prognostic factors and the role of whole-brain radiation and surgical resection. *J Oncol* 2015;2015:636918.
DOI: 10.1155/2015/636918.
 27. Бекашев А.Х., Голанов А.В., Древал О.Н. и др. Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):53–60.
[Bekashev A.Kh., Golanov A.V., Dreval O.N. et al. Kidney cancer with brain metastases. Prognostic factors and treatment results. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2016;6(3):53–60. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-53-60.
 28. Molenaar R., Wiggenaar R., Kanter A. et al. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg* 2009;23(2):170–8.
DOI: 10.1080/02688690902755613.
 29. Vogelbaum M., Angelov L., Lee S. et al. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg* 2006;104(6):907–12.
DOI: 10.3171/jns.2006.104.6.907.
 30. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2–9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg* 2014;121:16–25.
DOI: 10.3171/2014.8.GKS141421.
 31. Dirk R., Stefan R., Volker R. Radiosurgery with 20 Gy provides better local control of 1–3 brain metastases from breast cancer than with lower doses. *Anticancer Res* 2015;35(1):333–6.
 32. Алешин В.А., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., Белов Д.М. Метастазы рака легкого в головной мозг — роль нейрохирургического этапа лечения. Опухоли головы и шеи 2016;6(2):42–9.
[Aleshin V.A., Karakhan V.B., Bekashev A.Kh., Belov D.M. Lung cancer metastases to the brain — the role of the neurosurgical stage of treatment. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2016;6(2):42–9. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-42-49.
 33. Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., Алешин В.А. Хирургический этап в комплексном лечении пациентов с церебральными метастазами рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2014;3:110–5.
[Belov D.M., Karakhan V.B., Bekashev A.Kh., Aleshin V.A. Surgical stage in the complex treatment of patients with cerebral metastases of breast cancer. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant

- Tumors 2014;3:110–5. (In Russ.)). DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-110-115.
34. Soffietti R., Ahluwalia M., Lin N. et al. Management of brain metastases according to molecular subtypes. *Nat Rev Neurol* 2020;16(10):557–74. DOI: 10.1038/s41582-020-0391-x.
 35. Pardridge W. Drug and gene delivery to the brain. *Neuron* 2002;36(4):555–8. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)01054-1.
 36. Hu S., Chen Z., Franke R., Orwick S. et al. Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):6062–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0048.
 37. Beck J., Procopio G., Bajetta E. et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse. *Ann Oncol* 2011;22(8):1812–23. DOI: 10.1093/annonc/mdq651.
 38. Henderson C., Bukowski R., Stadler W. et al. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: subset analysis of patients (pts) with brain metastases (BM). *J Clin Oncol* 2007;25(18_suppl.):15506. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.15506.
 39. Jäger D., Ma J., Mardiak J. et al. Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(2):156–64.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.07.007.
 40. Gore M., Hariharan S., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117(3):501–9. DOI: 10.1002/cncr.25452.
 41. Sternberg C., Calabrò F., Bracarda S. et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Italy with metastatic renal cell carcinoma: final results from an expanded-access trial. *Oncology* 2015;88(5):273–80. DOI: 10.1159/000369256.
 42. Jacobs C., Kim D., Straka C. et al. Prolonged survival of a patient with papillary renal cell carcinoma and brain metastases using pazopanib. *J Clin Oncol* 2013;31(7):e114–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.0501.
 43. Matrana M., Duran C., Shetty A. et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib after disease progression with other targeted therapies. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3169–75. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.003.
 44. Матвеев В.Б., Ольшанская А.С., Волкова М.И. Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике. *Онкоурология* 2019;15(3):28–41. [Matveev V.B., Olshanskaya A.S., Volkova M.I. Cabozantinib: from research to real clinical practice. *Onkourologiya = Oncourology* 2019;15(3):28–41. In Russ.]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-28-41.
 45. Négrier S., Moriceau G., Attignon V. et al. Activity of cabozantinib in radioresistant brain metastases from renal cell carcinoma: two case reports. *J Med Case Rep* 2018;12(1):351. DOI: 10.1186/s13256-018-1875-9.
 46. Hirsch L., Chanza N., Farah S. et al. Clinical activity and safety of cabozantinib for brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2021;7(12):1815–23. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4544.
 47. Hirsch L., Chanza N., Farah S. et al. Activity and safety of cabozantinib (cabo) in brain metastases (BM) from metastatic renal cell carcinoma (mRCC): an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl.):310. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.310.
 48. Kattan J., Rassy E., Assi T. et al. A comprehensive review of the role of immune checkpoint inhibitors in brain metastasis of renal cell carcinoma origin. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;130:60–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.08.001.
 49. Berghoff A., Venur V., Preusser M., Ahluwalia M. Immune checkpoint inhibitors in brain metastases: from biology to treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e116–22. DOI: 10.1200/EDBK_100005.
 50. Flippot R., Dalban C., Laguerre B. et al. Safety and efficacy of nivolumab in brain metastases from renal cell carcinoma: results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2019;37(23):2008–16. DOI: 10.1200/JCO.18.02218.
 51. Emamekhoo H., Olsen M., Carthon B. et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with brain metastases: interim analysis of CheckMate 920. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl.):4517. DOI: 10.1002/cncr.34016.

Вклад авторов

К.Е. Рощина: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование;
А.Х. Бекашев, Д.Р. Насхлеташвили, И.К. Осин, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян: научное редактирование.

Authors' contribution

K.E. Roshchina: literature review on the topic of the article, article writing, scientific editing;
A.Kh. Bekyashev, D.R. Naskhletashvili, I.K. Osinov, A.N. Savateev, D.A. Khalafyan: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Е. Рощина / K.E. Roshchina: <https://orcid.org/0000-0002-6792-967X>
А.Х. Бекашев / A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>
Д.Р. Насхлеташвили / D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>
И.К. Осин / I.K. Osinov: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>
А.Н. Саватеев / A.N. Savateev: <https://orcid.org/0000-0001-6433-1202>
Д.А. Халафян / D.A. Khalafyan: <https://orcid.org/0000-0001-5261-9014>

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: 11.01.2022. Принята к публикации: 07.02.2022.

Article submitted: 11.01.2022. Accepted for publication: 07.02.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-114-119



Использование иммуноонкологических препаратов в лечении метастатической меланомы кожи с поражением лимфатических узлов редкой локализации: клиническое наблюдение

А.П. Поляков^{1,2}, Л.В. Болотина¹, А.Л. Корниецкая¹, Д.С. Кудашкина¹, Д.В. Сидоров¹,
А.А. Троицкий¹, А.Р. Геворков¹

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

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Дарья Сергеевна Кудашкина dariakudashkina13@gmail.com

Меланома кожи отличается агрессивным течением, что связано со склонностью к метастазированию. Длительное время прогноз пациентов с метастатической меланомой был крайне неблагоприятным. Однако введение в клиническую практику иммуноонкологических препаратов изменило не только подходы к лечению таких больных, но и принципиально улучшило прогноз и качество их жизни, что, несомненно, стало прорывом в терапии данной патологии.

В этой статье представлено клиническое наблюдение лечения иммунологическими препаратами пациентки с метастатической меланомой кожи и поражением лимфатических узлов редкой локализации с полным ответом опухоли.

Ключевые слова: метастатическая меланома, меланома кожи, иммунотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Поляков А.П., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. и др. Использование иммуноонкологических препаратов в лечении метастатической меланомы кожи с поражением лимфатических узлов редкой локализации: клиническое наблюдение. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):114–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-114-119.

Immuno-oncological drugs application in the treatment of metastatic cutaneous melanoma with lymph nodes metastases of rare localization: a case report

A.P. Polyakov^{1,2}, L.V. Bolotina¹, A.L. Kornietskaya¹, D.S. Kudashkina¹, D.V. Sidorov¹, A.A. Troitskiy¹, A.R. Gevorkov¹

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

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

Contacts: Daria Sergeevna Kudashkina dariakudashkina13@gmail.com

Cutaneous melanoma is characterized by an aggressive course associated with a tendency to metastasis. For a long time, the prognosis of patients with metastatic melanoma remained extremely poor. However, the introduction of immuno-oncological drugs into clinical practice has changed the approaches to the treatment of patients with metastatic melanoma, and fundamentally improved the prognosis and quality of life of such patients, which undoubtedly became a breakthrough in the treatment of this pathology.

This article presents a clinical case of the treatment with immunological drugs of a patient with metastatic melanoma of the skin with lymph nodes of rare localization with a complete tumor response.

Key words: metastatic melanoma, cutaneous melanoma, immunotherapy, targeted therapy

For citation: Polyakov A.P., Bolotina L. V., Kornietskaya A.L. et al. Immuno-oncological drugs application in the treatment of metastatic cutaneous melanoma with lymph nodes metastases of rare localization: a case report. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(1):114–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-114-119.

Введение

Меланома — это крайне агрессивное злокачественное новообразование, характеризующееся быстрым прогрессированием и высокой частотой отдаленного метастазирования. Несмотря на то что данная патология составляет всего 1,9 % в структуре онкологической заболеваемости, более чем в 70 % случаев злокачественных новообразований кожи с ней связаны смертельные исходы, поэтому поиск подходов к ее терапии является актуальной проблемой онкологии [1].

На ранних стадиях меланома зачастую поддается успешному хирургическому лечению, однако это не исключает возможности прогрессирования заболевания даже спустя годы после первичной терапии. Для пациентов с метастатическим процессом результаты лечения на протяжении длительного времени оставались крайне неудовлетворительными: по данным литературы, до 2010 г. 5-летняя выживаемость не превышала 6–10 % [2]. Приблизительно в 3,2 % случаев обнаружить первичный очаг меланомы не представляется возможным, что является дополнительной проблемой диагностики и лечения этой патологии [3].

Введение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и таргетных препаратов существенно изменило подходы к лечению метастатической меланомы и привело к увеличению показателей 5-летней и общей выживаемости (ОВ).

В данной статье представлен клинический случай успешного лечения пациентки с метастатической меланомой без первично выявленного очага.

Клиническое наблюдение

Пациентка Т., 39 лет, в апреле 2017 г. отметила увеличение лимфатических узлов (ЛУ) верхней трети шеи справа после перенесенной респираторной инфекции. В течение месяца был обнаружен рост ЛУ, в связи с чем в мае 2017 г. больная обратилась в онкологический диспансер

по месту жительства. Заподозрено лимфопролиферативное заболевание. При осмотре выявлено пигментное образование на коже шеи справа. С целью верификации диагноза 24.05.2017 г. планировалось выполнение открытой биопсии ЛУ на шее справа, однако при интраоперационной ревизии была выявлена инвазия стенки внутренней яремной вены справа метастатическим ЛУ, в связи с чем операция проведена в объеме радикальной шейной лимфаденэктомии справа. Дополнительно иссечено пигментное образование на коже шеи справа.

По данным планового морфологического исследования от 01.06.2017: в 20 удаленных ЛУ выявлены метастазы меланомы, в дополнительно иссеченном пигментном образовании кожи шеи справа — пограничный невус. По результатам молекулярно-генетического исследования обнаружена активирующая мутация в гене *BRAF* типа V600. По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), от 14.06.2017 выявлена метаболически активная опухолевая ткань в правостороннем верхнем яремном ЛУ: максимальный стандартизированный уровень накопления (*standardized uptake value, SUV_{max}*) = 10,47 г/мл. Пациентке рекомендовано проведение адъювантной лучевой терапии.

В июле 2017 г. больная обратилась в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России для получения второго мнения. Согласно решению консилиума от 22.07.2017 г., пациентке рекомендовано выполнение адъювантной терапии препаратами вемурафениб в дозе 960 мг 2 раза в сутки или дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

С августа 2017 г. в течение 1 года больная получала таргетную терапию вемурафенибом в дозе 960 мг 2 раза в сутки. 22.06.2018 г. при контрольном исследовании (ПЭТ-КТ) выявлено накопление радиофармпрепарата правосторонним паховым ЛУ размером 0,9 см (*SUV_{max}* = 20,21 г/мл),



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография малого таза пациентки Т. от 02.07.2018

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvis of patient T. from 02.07.2018

а также в области анального канала размерами $2,7 \times 2,4$ см ($SUV_{max} = 119,58$ г/мл).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза от июля 2018 г.: между анусом и влагалищем определяется округлый участок структурных изменений размерами $3 \times 2,1 \times 1,4$ см (рис. 1). Выявлено увеличение паховых ЛУ с аналогичными характеристиками: справа размерами до $1,3 \times 1,2$ см, слева — $1,2 \times 0,7$ см, а также параректального ЛУ справа (размеры $0,6 \times 0,6$ см) с признаками накопления контрастного вещества.

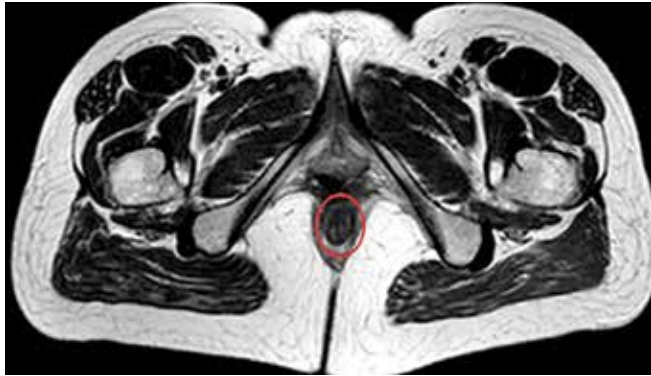


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография малого таза пациентки Т. от 12.12.2018

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the pelvis of patient T. from 12.12.2018

Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков с опухолевого образования анального канала от 26.06.2018 г. подтвердили метастаз меланомы. Концентрация лактатдегидрогеназы в крови составила 520 Ед/л.

С учетом множественного характера метастатического процесса, прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии и вовлечения в опухолевый процесс сфинктера анального канала принято решение воздержаться от хирургического лечения в объеме резекции анального канала в связи с высоким риском послеоперационных функциональных нарушений (утраты удерживающей функции сфинктера, инвалидизации молодой пациентки вследствие наложения постоянной колостомы). Рекомендована системная терапия иммуноонкологическими препаратами по схеме: 4 введения ипилимумаба в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед + ниволумаб в дозе 1 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед. Далее через 3 нед: ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед.

С августа по ноябрь 2018 г. выполнено 4 введения ипилимумаба с ниволумабом. По данным контрольного МРТ-исследования, проведенного в декабре 2018 г., отмечена положительная динамика: уменьшение размеров метастатического ЛУ в проекции сфинктера прямой кишки (рис. 2). Продолжена терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед с декабря 2018 г. по февраль 2019 г. При очередном контрольном обследовании (ПЭТ-КТ от 22.02.2019) патологического накопления



Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, малого таза пациентки Т. от 22.02.2019

Fig. 3. Positron emission tomography combined with computed tomography of the pelvis of patient T. from 02.22.2019

радиофармпрепарата в полости малого таза, характерного для опухолевого процесса, не выявлено (рис. 3).

С февраля 2019 г. по декабрь 2021 г. пациентка продолжает получать иммунотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. По результатам контрольных обследований, включающих ПЭТ-КТ каждые полгода, контроль концентрации лактатдегидрогеназы в крови (290–340 Ед/л), данных, свидетельствующих о прогрессировании или генерализации опухолевого процесса, не получено. Больной рекомендовано продолжение лечения до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Нежелательные явления в процессе проводимого лечения не отмечены.

Обсуждение

Как известно, меланома кожи характеризуется агрессивным и крайне неблагоприятным течением, что в первую очередь связано с метастазированием в различные органы и ткани. Наиболее часто метастазы локализуются в легких (18–36 %), печени (14–20 %), головном мозге (12–20 %), костях (11–17 %) [4]. Нередко метастазы обнаруживаются в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): в тонком (58 %) и толстом (22 %) кишечнике, желудке (20 %), прямой кишке (5 %). Крайне редко выявляется метастатическое поражение пищевода (4 %) и анального канала (1 %) [5].

Обнаружить изолированное метастатическое поражение ЖКТ на основании клинических данных трудно. По статистическим сведениям, в 95 % случаев метастазы меланомы в ЖКТ обнаруживаются лишь в ходе аутопсии [6]. Использование современных методов инструментальной диагностики и соблюдение рекомендаций по диспансерному наблюдению пациентов с меланомой служат ключевыми факторами раннего определения прогрессирования заболевания при отсутствии его клинических проявлений и нетипичной локализации метастатических очагов, что наглядно демонстрирует представленный клинический случай.

Основным методом лечения меланомы кожи с метастазами в регионарные ЛУ долгое время было хирургическое вмешательство с последующим проведением адъювантной лекарственной терапии [7]. Однако однозначного решения проблемы лечения пациентов с данной патологией нет. Еще 10 лет назад при единичных метастазах меланомы в ЖКТ предпочтительной тактикой было хирургическое вмешательство, которое показывало лучшие результаты по сравнению с консервативными методами лечения [8]. Радикальные операции позволяли не только улучшить качество жизни пациентов, но и увеличить ОВ. G. B. Deutsch и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения больных с метастазами меланомы в органы брюшной полости и обнаружили, что медиана ОВ пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, составила 18 мес, а пациентов, получавших лекарственную терапию, — 7 мес [9]. Однако с внедрением в клиническую практику ингибиторов сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), а затем — ингибиторов контрольных точек иммунного ответа подходы к лечению метастатической меланомы кардинально изменились.

Открытие влияния мутаций в гене *BRAF* на терапевтический ответ при метастатической меланоме также стало одним из решающих факторов смены подходов к лечению данной патологии [10]. В приведенном выше клиническом наблюдении на основании обнаружения мутации в гене *BRAF* в качестве адъювантной терапии после радикальной шейной лимфаденэктомии была рекомендована монотерапия *BRAF*-ингибиторами, что согласуется с подходами к лечению, применяемыми в 2017 г. Согласно клиническим исследованиям, у большинства пациентов с *BRAF*-положительной опухолью в среднем через 6–7 мес после начала монотерапии таргетными препаратами развивается резистентность [11]. Сегодня, опираясь на рекомендации Минздрава России и Российского общества клинической онкологии, в качестве адъювантной терапии выбрали бы комбинацию *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов или монотерапию пембролизумабом [12, 13].

Через 1 год после начала адъювантной терапии ве-мурафенибом в описанном клиническом наблюдении у пациентки было выявлено прогрессирование заболевания в виде развития метастазов в паховом ЛУ справа и в сфинктере анального канала. Применение хирургической тактики лечения в данном случае неизбежно привело бы к инвалидизации и снижению качества жизни молодой пациентки в связи с необходимостью выведения колостомы. Консервативная терапия была

предпочтительной, благодаря широкому внедрению в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

В ходе клинических исследований CheckMate 067 проведен сравнительный анализ комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом или монотерапии данными препаратами. За период 6,5 года выявлено, что в группе пациентов с метастатической меланомой, получавших комбинированное лечение (ниволумаб + ипилимумаб), медиана ОВ составила 72,1 мес, в то время как в группах монотерапии ниволумабом и ипилимумабом — 36,9 и 19,9 мес соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости составила 11,5; 6,87 и 2,89 мес соответственно.

Показательно, что наилучшие результаты в отношении как безрецидивной, так и ОВ были достигнуты у пациентов с полным ответом на лечение, который, по данным исследования, в группах комбинированной терапии (ниволумаб + ипилимумаб), монотерапии ниволумабом и ипилимумабом зарегистрирован в 22, 19 и 6 % случаев соответственно. Частота объективного ответа на лечение в группе пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, составила 57,6 %, в группе ниволумаба — 43,7 %, ипилимумаба — 19,0 % [14].

В связи с результатами исследований в описанной клинической ситуации была рекомендована комбинированная терапия иммуноонкологическими препаратами (ниволумабом и ипилимумабом). Через 6 мес после начала иммунотерапии по данным инструментальных исследований зарегистрирован полный ответ опухоли на лечение. В течение последующих 34 мес наблюдения после достижения ремиссии признаков прогрессирования заболевания у пациентки выявлено не было.

В представленном клиническом случае на сегодняшний день ОВ с момента постановки диагноза составляет 54 мес, а безрецидивная выживаемость на фоне проведения иммунотерапии — 40 мес. Таким образом, экстраполируя результаты ранее проведенных клинических испытаний, мы можем говорить о возможности достижения у некоторых пациентов стойкой ремиссии, или даже «излечения», что также подтверждает данное клиническое наблюдение.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение является ярким примером достижения устойчивой долговременной выживаемости пациентки с метастатической меланомой на фоне монотерапии *BRAF*-ингибиторами, а также полного ответа при переходе на комбинированную терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

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

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen MNIOI — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
2. Cummins D.L., Cummins J.M., Pantle H. et al. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):500–7. DOI: 10.4065/81.4.500.
3. Scott J.F., Gerstenblith M.R. Melanoma of unknown primary. In: *Noncutaneous melanoma*. Brisbane: Codon Publications, 2018. Pp. 99–117. DOI: 10.15586/codon.noncutaneousmelanoma.2018.ch7.
4. Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *J Oncol*;2012;2012:647684–9. DOI: 10.1155/2012/647684.
5. Liang K.V., Sanderson S.O., Nowakowski G.S. et al. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):511–6. DOI: 10.4065/81.4.511.
6. Park J.-S., Ng K.-S., Saw R.P.M. et al. Metastatic melanoma to the colon, rectum, and anus: A 50-year experience. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2178–83. DOI: 10.1245/s10434-018-6451-4.
7. 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. [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. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-50-56.
8. Sanki A., Scolyer R.A., Thompson J.F. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(3):313–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.04.011.
9. Deutsch G.B., Flaherty D.C., Kirchoff D.D. Association of Surgical Treatment, Systemic Therapy, and Survival in Patients With Abdominal Visceral Melanoma Metastases, 1965–2014: Relevance of Surgical Cure in the Era of Modern Systemic Therapy. *JAMA Surg* 2017;152(7):672–678. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0459.
10. Поляков А.П., Мордовский А.В. Современная стратегия терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи. *Фарматека* 2020;11:14–20. [Polyakov A.P., Mordovskiy A.V. Current therapy strategy for metastatic BRAF-positive cutaneous melanoma. *Pharmateca* = Pharmateca 2020;11:14–20 (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.11.14-20.
11. Nazarian R., Shi H., Wang Q. et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468(7326):973–7. DOI: 10.1038/nature09626.
12. Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек», 2020. (утв. Минздравом России). Доступно по: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-melanoma-kozhi-i-sлизистых-оболочек-utv-minzdravom_3/. [Clinical recommendations “Melanoma of the skin and mucous membranes”, 2020. (Approved by the Ministry of Health of Russia). Available at: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-melanoma-kozhi-i-sлизистых-оболочек-utv-minzdravom_3/. (In Russ.)].
13. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2-1):244–63. [Stroyakovskiy D.L., Abramov M.E., Demidov L.V. et al. Practical recommendations on cutaneous melanoma drug treatment. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant tumors 2021;11(3s2-1):244–63. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-16.
14. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39(15):9506. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506.

Вклад авторов

А.П. Поляков: научное редактирование, научное консультирование, проведение лечения;
Л.В. Болотина: проведение лечения, научное консультирование;
А.Л. Корниетская: проведение лечения, написание текста статьи, научное редактирование;
Д.С. Кудашкина: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Д.В. Сидоров, А.А. Троицкий, А.Р. Геворков: проведение лечения, научное консультирование.

Authors' contributions

A.P. Polyakov: scientific editing, scientific consulting, treatment;
L.V. Bolotina: conducting treatment, scientific consulting;
A.L. Kornietzkaya: conducting treatment, article writing, scientific editing;
D.S. Kudashkina: literature review on the topic of the article, article writing;
D.V. Sidorov, A.A. Troitskiy, A.R. Gevorkov: treatment, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
А.Л. Корниетская / A.L. Kornietzkaya: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>
Д.С. Кудашкина / D.S. Kudashkina: <https://orcid.org/0000-0002-1879-5548>
Д.В. Сидоров / D.V. Sidorov: <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>
А.А. Троицкий / A.A. Troitskiy: <https://orcid.org/0000-0003-0618-2573>
А.Р. Геворков / A.R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

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. Пациентка дала письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.
Compliance with patient rights. The patient signed a written informed agreement for publication results and personal information.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-120-127



Случай успешного лечения трахеопищеводного свища с использованием лазерного воздействия

Е.Н. Новожилова^{1,2}, В.И. Попадюк², С.А. Соколов¹, И.Ф. Чумаков¹, А.И. Чернолев²

¹ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, Московская область, Красногорский р-н, п/о Степановское, 143423 Истра, 27;

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

Контакты: Елена Николаевна Новожилова E-Novozhilova@yandex.ru,
Анна Ильинична Чернолев chernolev_ai@pfur.ru

Цель работы – описать уникальное клиническое наблюдение успешного лечения трахеопищеводного свища с использованием лазерного воздействия.

Клиническое наблюдение. Больная Х., 51 года, обратилась в ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы» 22.01.2018 г. с диагнозом: рак щитовидной железы (мультицентрический рост), Т3N0M0 (история болезни №1974/43). Тиреоидэктомия выполнена 03.08.2009, удаление рецидивной опухоли с резекцией стенки пищевода и трахеи – 03.02.2021. Гистологическое исследование №5589/56662–56668 от 09.02.2021: папиллярный рак с прорастанием стенки пищевода и трахеи. Резекция в пределах неизмененных тканей. Для разобщения пищевода и трахеи применена мобилизованная грудино-ключично-сосцевидная мышца. В течение 14 сут использовался назогастральный зонд. Рана на шее зажила первичным натяжением. Больная начала питаться через рот. Через сутки после удаления зонда стала интенсивно нарастать эмфизема лица, что сопровождалось кашлем. Назогастральный зонд был установлен повторно. При рентгеноскопии пищевода и фарингогастроуденоскопии был выявлен трахеопищеводный свищ по правой боковой стенке трахеи размером около 0,5 см, на 1,5–2 см ниже уровня голосовых складок. В ходе эндоскопического исследования, проведенного через 1 нед, обнаружено, что свищ достиг 1,0 см. Выполнялись консервативная терапия и хирургическое лечение. Благодаря гибкому волокну лазера проводилось поэтапное воздействие на стенку свища со стороны как пищевода, так и трахеи. Уже через 1 нед после 1-го сеанса свищевое отверстие уменьшилось в 2 раза. Затем были проведены еще 2 сеанса с интервалом в 10 дней. По результатам эндоскопического исследования от 05.05.2021 свищ между трахеей и пищеводом не обнаружен. Слизистая эпителизированная, гладкая. Глотание свободное.

Заключение. Лечение пациентов с трахеопищеводными свищами представляет собой крайне сложную проблему. На его эффективность влияют локализация свища, его размеры и возможности клиники.

Ключевые слова: трахеопищеводный свищ, лазерное воздействие, лечение трахеопищеводных свищей

Для цитирования: Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Соколов С.А. и др. Лечение трахеопищеводного свища с использованием лазерного воздействия. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):120–7. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-120-127.

A case of successful treatment of tracheoesophageal fistula using laser exposure

E.N. Novozhilova^{1,2}, V.I. Popadyuk², S.A. Sokolov¹, I.F. Chumakov¹, A.I. Chernolev²

¹Moscow City Oncology Hospital No 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Village, Stepanovskoe, Krasnogorskiy Dst., Moscow Region 143423, Russia;

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

Contacts: Elena Nikolaevna Novozhilova E-Novozhilova@yandex.ru,
Anna Ilyinichna Chernolev chernolev_ai@pfur.ru

The study objective – to present a unique clinical observation of the successful treatment of tracheoesophageal fistula using laser exposure.

Case report. Patient H., 51 years old, applied to the Moscow City Oncology Hospital No 62, Moscow Healthcare Department on January 22, 2018, with a diagnosis of thyroid cancer (multicentric growth), T3N0M0 (hospital No. 1974/43).

Thyroidectomy was performed on 03.08.2009, removal of a recurrent tumor with resection of the esophageal wall and trachea – 03.02.2021. Histological examination No. 5589/56662–56668 dated 09.02.2021: papillary cancer with invasion of the wall of the esophagus and trachea. Resection within unaltered tissues. A mobilized sternocleidomastoid muscle was used to separate the esophagus and trachea. A nasogastric tube was used for 14 days. The wound on the neck healed by primary intention. The patient began to eat through the mouth. A day after the removal of the probe, facial emphysema began to grow intensively, which was accompanied by a cough. The nasogastric tube is reinserted. With fluoroscopy of the esophagus and with pharyngogastroduodenoscopy, a tracheoesophageal fistula was revealed along the right lateral wall of the trachea, about 0.5 cm in size, 1.5–2 cm below the level of the vocal folds. On endoscopic examination a week later, the fistula was already 1.0 cm in size. Conservative therapy and surgical treatment were carried out. Due to the flexible laser fiber, a phased effect on the fistula wall was carried out, both from the esophagus and from the trachea. Within a week after the first session, the fistulous opening decreased by 2 times. Then 2 more sessions were carried out with an interval of 10 days. During endoscopic examination from 05.05.2021 the fistula between the trachea and the esophagus is not defined. The mucous membrane is epithelized, smooth. Swallowing is free.

Conclusion. Thus, the problem of treating patients with tracheoesophageal fistulas is extremely complex and versatile. The localization of the fistula, its size, and the clinic's capabilities for treating a patient are of great importance.

Key words: tracheoesophageal fistula, laser exposure, treatment of tracheoesophageal fistulas

For citation: Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Sokolov S.A. et al. A case of successful treatment of tracheoesophageal fistula using laser exposure. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(1):120–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-120-127.

Введение

Проблема терапии трахеопищеводных свищей является сложной и актуальной для хирургов разных специальностей, а также онкологов и реаниматологов, поэтому опыт лечения пациентов с данным заболеванием очень ценен.

Детские хирурги в своей практике часто сталкиваются с врожденными свищами. Пациентам с этой патологией проводят операции (как можно раньше) в специализированных педиатрических учреждениях [1–3]. В клиниках общехирургического профиля трахеопищеводные свищи наиболее часто возникают при длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которая выполняется больным с тяжелой сочетанной травмой. В настоящее время проведение дыхательной реанимации актуально и при лечении пациентов с обширными поражениями легких, возникающими при COVID-19 [4–9]. Особую группу составляют больные с трахеопищеводными свищами, которые перенесли трахеотомию (примерно 1 % случаев) [2, 3].

Основным клиническим симптомом при трахеопищеводных свищах является кашель (возникающий особенно во время еды) с элементами аспирации. У пациентов, находящихся на ИВЛ, данную патологию нередко выявляют при эндоскопическом исследовании, когда во время санации обнаруживают в дыхательных путях желудочное содержимое. Иногда возникают проблемы при смене трахеостомической трубки или переинтубации, связанные со смещением трубки в свищевой ход [10, 11]. В связи с этим проводятся диагностические исследования, в ходе которых выявляют трахеопищеводный свищ [6, 7].

Основным методом диагностики трахеопищеводного свища является эндоскопическое исследование,

которое позволяет уточнить размер и локализацию дефекта, а также состояние окружающих тканей. Лучевые методы диагностики имеют второстепенное значение, особенно в отношении больных, находящихся на ИВЛ. Это связано с невозможностью проведения полноценного исследования, предполагающего различные пробы, а также сложностями при транспортировке реанимационного больного для выполнения компьютерной томографии (КТ) [12, 13]. Однако, если планируется операция по закрытию свища, использование методов уточняющей диагностики (рентгенография, рентгеноскопия, КТ) является обязательным [14].

Основная задача при выявлении свища – разобщение трахеобронхиального дерева с желудочно-кишечным трактом. В противном случае могут развиваться жизнеугрожающие осложнения: аспирационная пневмония и сепсис [1, 5, 10].

В связи с тяжелым состоянием больного изолировать пищеводный путь от дыхательного бывает крайне сложно. В такой ситуации самым простым приемом является установка ниже зоны свища интубационной или трахеостомической трубки, чтобы раздутая манжетка герметизировала свищевое отверстие. При этом следует помнить, что могут возникнуть смещение интубационной трубки, ишемическое повреждение стенки органа из-за перераздутой манжеты, увеличение размеров свища и ухудшение трофики тканей [8, 10, 14, 15].

С проблемой лечения трахеопищеводных свищей часто сталкиваются и онкологи, особенно специалисты по опухолям головы и шеи и торакальные хирурги. Чтобы предотвратить аспирацию и развитие септических осложнений, выполняют разделение дыхательного и пищеводного путей. Нередко используются

трахеальные и пищеводные стенты. Однако эту опцию необходимо рассматривать как сугубо паллиативную, позволяющую отсрочить проведение операции у тяжелообольного. При этом следует помнить, что существует риск увеличения размеров патологического соустья и дислокации эндопротеза [5, 11, 13, 15].

Операцию по разобщению дыхательного и пищеводного путей позволяет отсрочить гастростомия. Основным доводом в пользу ее выполнения является угроза возникновения аспирационной пневмонии и невозможность предотвратить аспирацию другими способами.

Хирургическое лечение трахеопищеводных свищей является сложной проблемой. По данным В.Д. Паршина и соавт., благодаря опыту Клиники торакальной хирургии Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского стало возможным полностью устранить свищ хирургическим путем у 97,8 % пациентов и восстановить естественное питание через рот. Как правило, терапия данной патологии длительная, многоэтапная и требует специальной подготовки персонала [1, 9, 14].

Важнейшими этапами выполнения хирургического пособия являются:

- 1) четкое выделение неизменной стенки трахеи, пищевода и визуализация зоны свища;
- 2) разобщение просвета органов — устранение соустья;
- 3) герметизация линии швов;
- 4) применение пластического материала для разобщения стенок трахеи и пищевода.

При выборе операции у больных с трахеопищеводными свищами необходимо не только точно определить их локализацию относительно гортани и бифуркации трахеи, но и заранее спланировать возможный вариант пластики [1, 8]. А.М. Морозов и соавт. детально описали различные методики пластики свищей [10]. При их использовании необходимо соблюдать следующие методические рекомендации:

- при купировании трахеопищеводного свища необходима транслокация к его зоне хорошо васкуляризированной ткани (лучше с осевым кровоснабжением);
- в качестве дополнительного источника кровоснабжения следует использовать лоскут с сохраненными сосудами, что обеспечит значительное повышение артериального притока и венозного оттока от зоны разобщенного свища;
- нужно обеспечить широкий доступ к зоне свища, выделение стенок трахеи и пищевода вне зоны поражения. Препарировать лоскут грудино-щитовидной мышцы следует от начала до места ее прикрепления к косой линии щитовидного хряща. После рассечения или иссечения свищевого хода нужно ушивать стенку трахеи в 1 ряд через все слои, дефект стенки пищевода — двумя рядами узловых швов;

- на завершающем этапе операции необходимо обеспечить хорошее дренирование параэзофагеальной клетчатки.

Существует многочисленная группа пациентов с онкологическими заболеваниями головы и шеи с так называемыми искусственными свищами, искусственно созданными при трахеопищеводном шунтировании с голосовым протезированием (после ларингэктомии с целью восстановления голосовой функции). Как правило, голосовой протез надежно стоит в просвете свища и поддерживает его, предотвращая рубцевание. Протез имеет защитный клапан, не позволяющий пище и жидкости поступать в дыхательные пути. Примерно у 3 % больных появляются проблемы с шунтом, в связи с чем возникает потребность в его уменьшении (сужении диаметра или ушивании).

Ликвидировать трахеопищеводный свищ у этих больных в большинстве случаев несложно. Установка зонда на 7–10 дней и прижигание фистулы со стороны трахеостомы способствуют быстрому закрыванию свища естественным образом. Однако существует немногочисленная группа пациентов со стойкими, незаживающими свищами, для устранения которых требуется обширная операция, предполагающая разделение пищеводного и дыхательного путей, использование кожно-мышечных лоскутов с осевым кровоснабжением или микрохирургических методик. Основными задачами в этом случае являются надежное закрытие дефекта стенки трахеи и пищевода и ликвидация сообщения трахеи и пищевода.

Описан также метод эндоскопического лечения несостоятельности анастомозов — эндоскопическая установка вакуумной аспирационной системы [5]. Первый опыт применения вакуумной терапии для лечения свищей верхних отделов пищеварительного тракта описан И.Е. Хатьковым и соавт. в 2016 г. [16]. В Московской городской онкологической больнице № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы вакуум-аспирационная терапия также успешно применяется у пациентов с несостоятельностью культи бронха.

В данной статье приведено клиническое наблюдение, демонстрирующее успешность лечения трахеопищеводного свища с помощью хирургического лазера. Хирургический лазер WOLF TruBlue, используемый в минимально инвазивной хирургии:

- обладает выраженным режущим и дистанционно-вапоризирующим действием, схожим с воздействием CO₂-лазера, бактерицидной активностью и стимулирует способность тканей к регенерации;
- оказывает импульсное и постоянное излучение контактным и бесконтактным методами с возможностью изменения интенсивности воздействия;
- отличается выраженным фотоангиолитическим и гемостатическим эффектами;

- применяется в непрерывном режиме в воздухе (до 3 Вт) и в атмосфере инертного газа (до 10 Вт);
- может быть использован как со стандартными, так и с волоконно-оптическими световодами 300, 400 и 600 мк, что дает возможность применять данный лазер через канал эндоскопа.

Дополнительным преимуществом современных лазерных технологий является их компактность. Ширина аппарата лазера составляет 24 см, вес — 2,8 кг. Он может использоваться в различных отделениях больницы, легко транспортируется.

Область применения минимально инвазивных вмешательств с помощью синего лазера постоянно расширяется. Их используют в фоно-, отохирургии (в том числе при стапедопластике), хирургии гломусных опухолей, а также при лечении различных доброкачественных и злокачественных новообразований мочеполовой системы, лор-органов, желудочно-кишечного тракта и кожи. В нашей практике мы использовали данный вид лазера впервые.

Клиническое наблюдение

Больная Х., 51 года, обратилась в Московскую городскую онкологическую больницу №62 Департамента г. Москвы (история болезни №1974/43) 22.01.2018 г. с диагнозом: рак щитовидной железы (мультицентрический рост), T3N0M0. Со слов больной и по имеющейся на руках медицинской документации 03.08.2009 г. ей была выполнена тиреоидэктомия. Гистологическое исследование №20/3—003596 от 10.08.2009: папиллярный рак обеих долей щитовидной железы с мультифокальным характером роста, прорастающий в капсулу железы и врастающий в прилежащую жировую клетчатку (включая зону правого возвратного нерва). В сентябре 2009 г. выполнено лечение радиоактивным йодом в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России. 08.04.2013 г. проведено удаление рецидивной опухоли в ложе щитовидной железы (с резекцией мышечной стенки пищевода и прилежащих отделов перстневидного и щитовидного хрящей). Повторный курс радиойодтерапии выполнен 20.05.2013: введено 3 ГБк ¹³¹I. Курс повторен 17.12.2013.

В 2014 г. у пациентки в легких впервые выявлены очень мелкие метастатические очаги (3–4 мм). По данным КТ-исследования, которое проводилось до 2020 г., изменений не выявлено. 25.01.2021 г. больная обратилась за консультацией в Московскую городскую онкологическую больницу №62 Департамента здравоохранения г. Москвы. По результатам УЗИ щитовидной железы от 25.01.2021 в ложе ее правой доли выявлено образование, интимно спаянное со стенкой трахеи, перстневидным хрящом и пищеводом, размером до 2 см. 03.02.2021 выполнено удаление рецидивной опухоли с резекцией стенки пищевода и трахеи. Гистологическое исследование

№5589/56662—56668 от 09.02.2021: папиллярный рак с прорастанием сквозь стенки пищевода и трахеи. Выполнена резекция опухоли в пределах неизмененных тканей.

При исследовании полученного образца ДНК (методом полимеразной цепной реакции) выявлена активирующая мутация V600E (с.1799T>A) в 15-м экзоне гена BRAF (NM_004333), предполагающая чувствительность опухоли к терапии таргетными препаратами.

Из протокола операции: пищевод был ушит двухрядными узловыми швами полипропиленовой нитью 3–0 (первый шов — на слизистую оболочку, второй — на мышечную ткань), трахея — однорядными узловыми швами. Для разобщения пищевода и трахеи применена мобилизованная грудино-ключично-сосцевидная мышца. В течение 14 сут использовался назогастральный зонд. Рана на шее зажила первичным натяжением. Швы сняты. На 15-е сутки после хирургического вмешательства зонд был удален после рентгеноскопии, не выявившей дефектов в пищеводе. Больная начала питаться через рот. Однако через сутки после удаления зонда стала интенсивно нарастать эмфизема лица, что сопровождалось кашлем. При возникновении этого осложнения сразу в пищевод был повторно установлен зонд. С трудом удалось разбуживать дренажное отверстие, ввести в него трубчатый дренаж и подключить вакуум-отсос. На фоне этого эмфизема лица и мягких тканей шеи постепенно спала (в течение 5–6 сут).

При рентгеноскопии пищевода (рис. 1), КТ пищевода и трахеи (рис. 2, 3) от 19.02.2021 выявлен трахеопищеводный свищ по правой боковой стенке трахеи размером



Рис. 1. Рентгеноскопия пищевода пациентки Х. от 19.02.2021

Fig. 1. X-ray examination of the esophagus of patient Kh. from 19.02.2021



Рис. 2. Компьютерная томография пищевода пациентки X. от 19.02.2021
Fig. 2. Computed tomography of the esophagus of patient Kh. from 19.02.2021



Рис. 3. Компьютерная томография трахеи пациентки X. от 19.02.2021
Fig. 3. Computed tomography of the trachea of patient Kh. from 19.02.2021

около 0,5 см, на 1,5–2 см ниже уровня голосовых складок. Область рубца на шее — без признаков воспаления. При эндоскопическом исследовании, проведенном через 1 нед, было обнаружено, что свищ увеличился до 1,0 см (рис. 4).

Проводилось консервативное лечение: зондовое питание, антибактериальная терапия. Обсуждался вопрос об установке стента и вакуумной системы, но локализация свища не позволила применить эти методики. Также принималось решение о хирургическом вмешательстве (открытой операции) по закрытию свища. В качестве последнего средства консервативного воздействия было решено попробовать использовать лазер WOLF TruBlue. Имеющийся в клинике CO₂-лазер Lumenis адекватно подвести к нужной зоне не смогли (угол разворота не позволял воздействовать на ткани свищевое отверстие).

За счет гибкого волокна лазера проводилось поэтапное воздействие на стенку свища со стороны как пищевода, так и трахеи. Уже через 1 нед после 1-го сеанса



Рис. 4. Эндоскопическое исследование трахеи и пищевода пациентки X. от 26.02.2021

Fig. 4. Endoscopic examination of the trachea and esophagus of patient Kh. from 26.02.2021

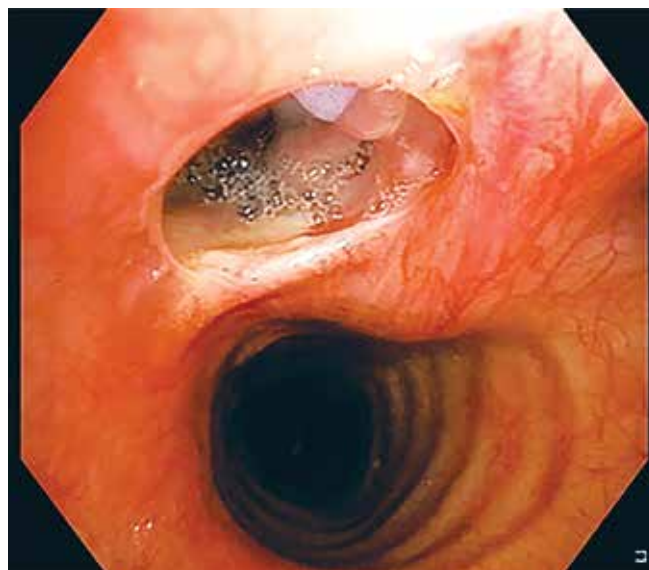


Рис. 5. Эндоскопическое исследование трахеи и пищевода пациентки X. от 10.03.2021

Fig. 5. Endoscopic examination of the trachea and esophagus of patient Kh. from 10.03.2021

свищевое отверстие уменьшилось в 2 раза (рис. 5). Затем были проведены еще 2 сеанса с интервалом в 10 дней. При каждой процедуре отмечались уменьшение размеров свища и относительно быстрая регенерация тканей. Процедуры проводились в эндоскопическом кабинете под местной анестезией и были практически безболезненными. Только через 2 мес после удаления рецидивной опухоли удалось реабилитировать пациентку и обеспечить питание через рот.

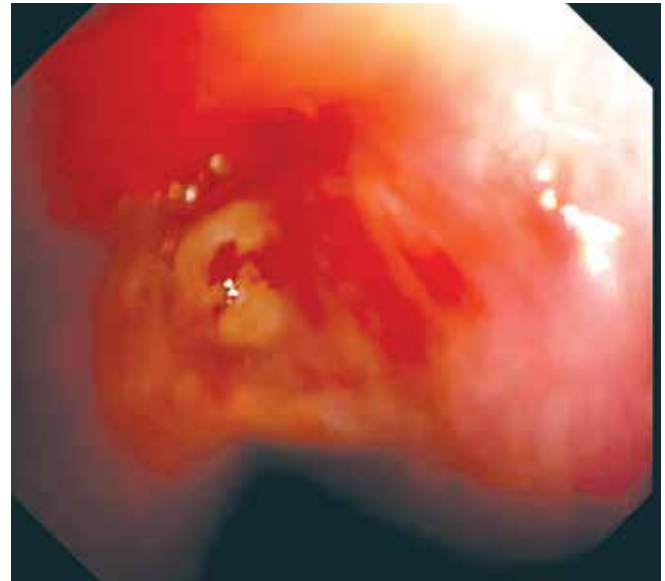


Рис. 6. Эндоскопическое исследование пищевода и трахеи пациентки Х. от 05.05.2021

Fig. 6. Endoscopic examination of the esophagus and trachea of patient Kh. from 05.05.2021

По данным КТ от 13.03.2021 в правом легком сохраняется очажок в S1 размером 6 мм (18.12.2020 был размером 5 мм), а также очажок в S3–S5 размерами 8 × 7 мм (ранее был размерами 8 × 6 мм) и несколько мелких очажков в нижней доле и S2. В левом легком выявлено несколько точечных очажков. Корни легких структурны. На протяжении всех крупных бронхов прослеживаются просветы, патологических сужений не выявлено. Плевральные полости свободны. Средостение не смещено.

В Клинике радиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России был проведен курс радиойодтерапии. Однако очаги в легких не накопили ^{131}I . По результатам эндоскопического исследования от 05.05.2021 свищ между трахеей и пищеводом не определяется (рис. 6). Слизистая эпителизированная, гладкая. Глотание свободное.

По данным рентгеноскопии от 30.06.2021 акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходит для жидкого контраста. По результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ) от 15.06.2021: картина метастатического поражения (в легких выявлено около 20 мелких очагов размером до 7–8 мм) (стандартизированный уровень накопления 2,2–2,5). Поскольку эти очаги не накапливали ^{131}I , больная была направлена на консультацию в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина. После консультации и обследования (тиреоглобулин — менее 1 нг/мл, тиреотропный гормон — 0,08 мкМЕ/мл) данных, свидетельствующих о местном рецидиве, нет. Рекомендовано дина-

мическое наблюдение. Специальная терапия в настоящее время не показана. Общее состояние больной удовлетворительное, жалоб нет. Питание обычное — через рот.

В перспективе в случае увеличения количества и размеров очагов в легких не исключается использование таргетных препаратов. Рекомендовано повторить КТ и ПЭТ-КТ через 3 мес. По данным ПЭТ-КТ от 20.09.2021: по сравнению с июнем 2021 г. изменений нет. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Заключение

Таким образом, лечение пациентов с трахеопищеводными свищами представляет собой крайне сложную проблему. На его эффективность влияют локализация свища, его размеры и возможности клиники. Установлено, что в области свищевого хода граница между трахеальной и пищеводной эпителиальной выстилкой имеет неправильную форму: пищеводный эпителий всегда с признаками дистрофических изменений. В подэпителиальных отделах стенка трахеи рыхлая, соединительная ткань содержит значительно меньшее число сосудов, чем в слизистом и подслизистом слоях пищевода, что и служит основой снижения регенераторных возможностей. В таком случае требуется активация кровоснабжения. Поэтому одной из перспективных возможных методик лечения пациентов с трахеопищеводными свищами является лазерное воздействие, способствующее активной регенерации тканей и реабилитации пациента.

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

1. Паршин В.Д., Вишневская Г.А., Русаков М.А. и др. Трахеопищеводные свищи: современное состояние проблемы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2013;2:73–9. [Parshin V.D., Vishnevskaya G.A., Rusakov M.A. et al. Tracheoesophageal fistulas: the current state of the problem. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* = *Surgery. N.I. Pirogov Journal* 2013;2:73–9. (In Russ.)].
2. Brandt R.H. Esophago-tracheal fistula, a complication of palliative treatment by esophageal endoprosthesis in malignant stenosis of the esophagus. *Branches* 1998;18(4):250–9. (In French.)
3. Недашковский Э.В. Трахеопищеводный свищ как осложнение ИВЛ. Вестник интенсивной терапии 2003;4:72–5. [Nedashkovskij E.V. Tracheoesophageal fistula as a complication of ventilation. *Vestnik intensivnoj terapii* = *Bulletin of Intensive Care* 2003;4:72–5. (In Russ.)].
4. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц. Новая методика хирургического лечения трахеопищеводных свищей неопухолевого генеза. Бюллетень сибирской медицины 2012;1:91–7. [Topolnitskiy E.B., Dambaev G.Ts. A new method of surgical treatment of tracheoesophageal fistulas of non-tumor genesis. *Byulleten' sibirskoj mediciny* = *Bulletin of Siberian Medicine* 2012;1:91–7. (In Russ.)].
5. Grillo H.C. Surgery of the trachea and bronchi. Acquired tracheoesophageal and bronchoesophageal fistula. London: BC Decker Inc. Hamilton, 2004. Pp. 341–356.
6. Алиев М.А., Иоффе Л.Ц., Воронов С.А. и др. Диагностика и лечение рубцовых стенозов трахеи и трахеогортанного сочленения у взрослых и детей. В кн.: Диагностика и лечение стенозов трахеи и крупных бронхов. Алма-Ата, 1986. [Aliyev M.A., Ioffe L.Ts., Voronov S.A. et al. Diagnosis and treatment of cicatricial stenosis of the trachea and tracheoortal articulation in adults and children. In: *Diagnosis and treatment of tracheal and large bronchial stenoses*. Alma-Ata, 1986. (In Russ.)].
7. Ванцян Э.Н. Наружные и внутренние свищи. М.: Медицина, 1990. [Wangtsyan E.N. External and internal fistulas. Moscow: Medicine, 1990. (In Russ.)].
8. Старостин А.В., Берикханов З.Г., Паршин А.В., Амангельдиев Д.М. Этиология, диагностика и лечение рубцового стеноза трахеи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2020;4:53–60. [Starostin A.V., Berikkhanov Z.G., Parshin A.V., Amangeldiev D.M. Etiology, diagnosis and treatment of cicatricial tracheal stenosis. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* = *Surgery. N.I. Pirogov Journal* 2020;4:53–60. (In Russ.)].
9. Паршин В.Д., Королева И.М., Мищенко М.А. Эволюция методов диагностики рубцового стеноза трахеи и трахеомалии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2016;5:17–25. [Parshin V.D., Koroleva I.M., Mishchenko M.A. Evolution of diagnostic methods for cicatricial stenosis of the trachea and tracheomalacia. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* = *Surgery. N.I. Pirogov Journal* 2016;5:17–25. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2016517-25.
10. Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А. и др. Трахеопищеводный свищ, как ятрогенное осложнение политравмы, проявления, диагностика, лечение. Сибирское медицинское обозрение 2020;1:84–8. [Morozov A.M., Mokhov E.M., Kadykov V.A. et al. Tracheoesophageal fistula as an iatrogenic complication of polytrauma, manifestations, diagnosis, treatment. *Siberian Medical Review* 2020;1:84–8. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-84-88.
11. Fiala P., Cernohorsky S., Patek J., Zatloukal P. Resection of the trachea for cicatricial stenosis. *Zentralbl Chir* 2002;127(11):933–8. DOI: 10.1055/s-2002-35757.
12. Оболенский В.Н., Семенистый А.Ю., Никитин В.Г., Сычев Д.В. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции. Русский медицинский журнал 2010;17:1064–73. [Obolensky V.N., Semenisty A.Yu., Nikitin V.G., Sychev D.V. Vacuum therapy in the treatment of wounds and wound infection. *Russkij medicinskij zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2010;17:1064–73. (In Russ.)].
13. Черноусов А.Ф., Черноусов Ф.А., Летунский Е.А. Хирургическое лечение больных с большими пищеводно-трахеальными свищами. Анналы хирургии 2006;1:36–40. [Chernousov A.F., Chernousov F.A., Letunovskiy E.A. Surgical treatment of patients with large esophageal-tracheal fistulas. *Annaly hirurгии* = *Annals of Surgery* 2006;1:36–40. (In Russ.)].
14. Паршин В.Д., Выжигина М.А., Вишневская Г.А., Левицкая Н.Н. Трахеопищеводные свищи в анестезиолого-реанимационной практике. Анестезиология и реаниматология 2008;4:13–8. [Parshin V.D., Vyzhigina M.A., Vishnevskaya G.A., Levitskaya N.N. Tracheoesophageal fistulas in anesthesiological and resuscitation practice. *Anesteziologiya i reanimatologiya* = *Anesthesiology and Resuscitation* 2008;4:13–8. (In Russ.)].
15. Macchiarini P., Verhoye J.P., Chapelier A. et al. Evaluation and outcome of different surgical techniques for postintubation tracheoesophageal fistulas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(2):268–76. DOI: 10.1016/S0022-5223(00)70182-6.
16. Хатьков И.Е., Шишин К.В., Недолужко И.Ю. и др. Эндоскопическая вакуумная терапия в лечении не состоятельности анастомозов верхних отделов пищеварительного тракта. Первый опыт и обзор литературы. Раны и раневая инфекция 2016;1:32–41. [Khatkov I.E., Shishin K.V., Nedoluzhko I.Yu. et al. Endoscopic vacuum therapy in the treatment of the failure of anastomoses of the upper digestive tract. First experience and literature review. *Rany i ranevaya infekciya* = *Wounds and Wound Infection* 2016;1:32–41. (In Russ.)].

Вклад авторов

Е.Н. Новожилова: руководство исследовательской работой, разработка концепции исследования, написание первоначального варианта статьи, редактирование статьи;

В.И. Попадюк: разработка концепции исследования, написание первоначального варианта статьи, редактирование статьи;

С.А. Соколов: проведение эндоскопических методов исследования, подготовка фотоматериалов;

И.Ф. Чумаков: обзор публикаций по теме статьи;

А.И. Чернолев: написание первоначального варианта статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

Authors' contribution

E.N. Novozhilova: management of scientific work, development of the research concept, writing the initial version of the article, article editing;
V.I. Popadyuk: development of the research concept, writing the initial version of the article, article editing;
S.A. Sokolov: conducting endoscopic research methods, preparation of photographic materials;
I.F. Chumakov: review of publications on the topic of the article;
A.I. Chernolev: writing the initial version of the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Новожилова / E.N. Novozhilova: <https://orcid.org/0000-0002-5081-8973>
В.И. Попадюк / V.I. Popadyuk: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>
А.И. Чернолев / A.I. Chernolev: <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

The publication was carried out with the support of the Strategic Academic Leadership Program of the Peoples' Friendship University of Russia.

Статья поступила: 22.11.2021. **Принята к публикации:** 19.12.2021.

Article submitted: 22.11.2021. **Accepted for publication:** 19.12.2021.

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписочными 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 подписочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

