

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Клинические рекомендации и практическая
целесообразность применения
5-аминолевулиновой кислоты с целью
интраоперационной визуализации границ
злокачественных опухолей полости рта*

*Диагностическая и прогностическая
значимость выявления мутаций в генах BRAF,
TERT, RAS и транслокаций RET/PTC и PAX8/PPARG
в материале тонкоигольной аспирационной
биопсии узлов щитовидной железы
IV цитологической категории (Bethesda, 2017)*

*Первично-множественные злокачественные
новообразования полости рта и ротоглотки*

2

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» (НМИЦ 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 «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

2
ТОМ 12
'22

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
Корректоры Т.Н. Помилуйко,
Е.С. Самойлова
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. № 2. 1–140.
Сдано в печать: 29.07.2022.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 82408.
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13 стр. 16.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Брауншвейг Тиль, к.м.н., заведующий отделением, Институт патологии клиники Университета RWTH (Аахен, Германия)
Чойзионов Евгений Лхамцупенович, 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 радиохirurgического 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 радиохirurgического 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 специалистов по опухолям головы и шеи, член Проблемной комиссии и Экспертного совета по опухолям

головой 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) ФГБУ «НМИЦ 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

2

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
Proofreaders T.N. Pomilukho,
E.S. Samoilova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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

Project Manager A.I. Belikova
+7 (499) 929-96-19,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(ПН No. ФЦ 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. 2. 1–140.

Submitted: 29.07.2022

© 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 Specialists, member of the Russian Problem

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

Kropotov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Rumyantsev Pavel O., MD, PhD, Professor of the Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov Yuriy V., PhD, Oncologist of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 5 (Oncoendocrinology) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Chief Operating Officer of the all-Russian non-governmental organization "Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors" (Moscow, Russia)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Ф.Ш. Камолова, П.А. Зейналова, Р.И. Азизян, А.А. Ахундов, И.А. Задеренко, М.В. Болотин, Д.К. Стельмах, В.И. Сокогуртов, К.Д. Ильяев, В.Т. Циклаури, Ю.В. Алымов, И.М. Гельфанд, М.Б. Пак, А.В. Игнатова, А.Ф. Бацев, Ф.М. Аббасбейли, А.Э. Рапортинова	
Лимфопролиферативные заболевания с поражением органов головы и шеи	12
А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, О.М. Николаева	
Стремительное клиническое прогрессирование рака полости рта и ротоглотки III–IV стадии после первичного хирургического лечения и трудности оценки эффективности адъювантной лучевой терапии	25
Ю.В. Алымов, А.В. Игнатова, И.С. Романов	
Клинические рекомендации и практическая целесообразность применения 5-аминолевулиновой кислоты с целью интраоперационной визуализации границ злокачественных опухолей полости рта.	33
М.В. Болотин, А.М. Мудунов, В.Ю. Соболевский, В.И. Сокогуртов	
Стратегия выбора метода реконструкции при комбинированных дефектах средней зоны лица у пациентов со злокачественными опухолями	41
М.А. Кропотов, Л.П. Яковлева, Л.Г. Жукова, Г.О. Агабекян, А.В. Ходос, Д.А. Сафаров, П.А. Гавришук, М.С. Тигров, А.С. Вялов	
Первично-множественные злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки	55

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.В. Бородавина, А.Ю. Шуринов, В.В. Крылов, К.Г. Васильев	
Анализ выживаемости пациентов с прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы	63
А.А. Мусаелян, С.В. Лапин, В.Д. Назаров, Е.С. Козорезова, С.Л. Воробьев, С.В. Орлов	
Диагностическая и прогностическая значимость выявления мутаций в генах <i>BRAF</i> , <i>TERT</i> , <i>RAS</i> и транслокаций <i>RET/PTC</i> и <i>PAX8/PPARG</i> в материале тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы IV цитологической категории (Bethesda, 2017)	71
Н.В. Северская, А.А. Ильин, И.В. Чеботарева, Н.В. Желонкина, П.А. Исаев, В.В. Польшин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн	
Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медулярного рака: «серая зона»	79
В.С. Косоруков, Г.Р. Абузарова, Е.Р. Захарочкина, О.Ю. Гамзалева, К.А. Яценко	
Тафалгин — отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз	89

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

О.А. Саприна	
Стратегия лечения ВПЧ-положительного рака ротоглотки: обзор литературы	108
Т.Р. Андреев, А.М. Мудунов, В.З. Доброхотова	
Современные возможности замещения пострезекционных дефектов орбиты и параорбитальной зоны реваскуляризированными лоскутами у пациентов со злокачественными новообразованиями: обзор литературы ...	116

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Оджарова, А.И. Пронин, Т.Г. Гаспарян, З.Х. Камолова	
Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{18}F -холином при солитарных фиброзных опухолях оболочек головного мозга: краткий обзор литературы и клинические случаи	123

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция экспертного совета по теме «Клиническая практика лекарственной терапии рака щитовидной железы»	132
--	-----

ЮБИЛЕЙ

К 70-летию юбилею АВАНЕСОВА Анатолия Михайловича	139
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	140
------------------------------	-----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>F.Sh. Kamolova, P.A. Zeynalova, R.I. Azizyan, A.A. Akhundov, I.A. Zaderenko, M.V. Bolotin, D.K. Stelmakh, V.I. Sokorutov, K.D. Ilkaev, V.T. Tsiklauri, Yu.V. Alymov, I.M. Gelfand, M.B. Pak, A.V. Ignatova, A.F. Batsev, F.M. Abbasbeyli, A.E. Raportinova</i>	
Lymphoproliferative disorders affecting organs of the head and neck	12
<i>A.V. Karpenko, R.R. Sibgatullin, A.A. Boyko, O.M. Nikolayeva</i>	
Rapid clinical progression of stage III–IV oral and oropharyngeal cancer after upfront surgery and difficulty in the assessment of the effectiveness of adjuvant radiotherapy	25
<i>Yu.V. Alymov, A.V. Ignatova, I.S. Romanov</i>	
Clinical guidelines and expediency of using 5-aminolevulinic acid for intraoperative visualization of margins of malignant tumors of the oral cavity	33
<i>M.V. Bolotin, A.M. Mudunov, V.Yu. Sobolevsky, V.I. Sokorutov</i>	
Algorithm of reconstruction combined midface defects after resection malignant tumors	41
<i>M.A. Kropotov, L.P. Yakovleva, L.G. Zhukova, G.O. Agabekyan, A.V. Khodos, D.A. Safarov, P.A. Gavrishchuk, M.S. Tigrov, A.S. Vyalov</i>	
Multiple primary malignant neoplasms of the mouth and oropharynx	55

ORIGINAL REPORT

<i>E.V. Borodavina, A.Yu. Shurinov, V.V. Krylov, K.G. Vasilev</i>	
Survival analysis of patients with advanced metastatic differentiated thyroid cancer	63
<i>A.A. Musaelyan, S.V. Lapin, V.D. Nazarov, E.S. Kozorezova, S.L. Vorobyev, S.V. Orlov</i>	
Diagnostic and prognostic significance of detecting mutations in the <i>BRAF</i>, <i>TERT</i>, <i>RAS</i>, <i>RET/PTC</i>, <i>PAX8/PPARG</i> in the material of fine needle aspiration biopsy thyroid nodules in the IV cytological group (Bethesda, 2017)	71
<i>N.V. Severskaya, A.A. Ilyin, I.V. Chebotareva, N.V. Zhelonkina, P.A. Isaev, V.V. Polkin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin</i>	
Calcitonin testing in patients with thyroid nodules for screening medullary thyroid carcinoma: a “gray zone”	79
<i>V.S. Kosorukov, G.R. Abuzarova, E.R. Zakharochkina, O.Yu. Gamzeleva, K.A. Yatsenko</i>	
Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials	89

REVIEW REPORT

<i>O.A. Saprina</i>	
Treatment strategy for HPV-positive oropharyngeal cancer: a literature review	108
<i>T.R. Andreev, A.M. Mudunov, V.Z. Dobrokhotova</i>	
Current capabilities of replacement of postresection defects of the orbit and periorbital zone with revascularized grafts in patients with malignant tumors: literature review	116

CLINICAL CASE

<i>A.A. Odzharova, A.I. Pronin, T.G. Gasparyan, Z.Kh. Kamolova</i>	
Positron emission tomography combined with computed tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and ¹⁸F-choline in meningeal solitary fibrous tumors: short literature review sample and clinical cases	123

RESOLUTION

Resolution of the expert council on the topic “Clinical practice of drug therapy of thyroid cancer”	132
--	-----

JUBILEE

To the 70th anniversary of AVANESOV Anatoly Mikhailovich	139
--	-----

INFORMATION FOR AUTHORS	140
--------------------------------	-----

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-12-24



Лимфопролиферативные заболевания с поражением органов головы и шеи

Ф.Ш. Камолова¹, П.А. Зейналова², Р.И. Азизян¹, А.А. Ахундов¹, И.А. Задеренко¹, М.В. Болотин¹, Д.К. Стельмах¹, В.И. Сокогуров¹, К.Д. Ильяев¹, В.Т. Циклаури¹, Ю.В. Алымов¹, И.М. Гельфанд¹, М.Б. Пак², А.В. Игнатова¹, А.Ф. Бацев², Ф.М. Аббасбейли², А.Э. Рапортинова¹

¹Отделение хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Фазилатхон Шарабиддиновна Камолова fazilatdr@yandex.ru

Введение. Лимфомы – гетерогенная группа опухолей лимфоидной и кроветворной системы. Нередко опухолевый процесс развивается в области головы и шеи, включая покровные ткани, орбиту, полость носа и околоносовые пазухи, полость рта, ротоглотку, слюнные, щитовидную железы, а также лимфатические узлы шеи. При дифференциальной диагностике лимфом головы и шеи возникают сложности, поскольку очень часто процесс сочетается с неопухолевой патологией. Высокая гетерогенность лимфом данной локализации требует структуризации знаний относительно их эпидемиологических и клинических проявлений.

Цель исследования – оптимизация ранней диагностики лимфом области головы и шеи, изучение клинических особенностей лимфопролиферативных заболеваний данной локализации.

Материалы и методы. Проанализированы случаи лимфопролиферативных заболеваний с поражением области головы и шеи. Материалом для исследования послужили данные 174 пациентов, госпитализированных в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 1999 по 2020 г.

Результаты. На основании современной клинко-морфологической классификации лимфопролиферативных заболеваний представлены сведения о локализации очагов поражения, характерные признаки экстранодальных очагов и лимфатических узлов шеи, а также методы диагностики лимфом с поражением органов головы и шеи.

Заключение. Полученные данные способствуют решению проблем диагностики лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи и являются основой для успешного прогнозируемого лечения лимфом.

Ключевые слова: лимфома, область головы и шеи, диагностика

Для цитирования: Камолова Ф.Ш., Зейналова П.А., Азизян Р.И. и др. Лимфопролиферативные заболевания с поражением органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):12–24. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-12-24

Lymphoproliferative disorders affecting organs of the head and neck

F.Sh. Kamolova¹, P.A. Zeynalova², R.I. Azizyan¹, A.A. Akhundov¹, I.A. Zaderenko¹, M.V. Bolotin¹, D.K. Stelmakh¹, V.I. Sokorutov¹, K.D. Ilkaev¹, V.T. Tsiklauri¹, Yu. V. Alymov¹, I.M. Gelfand¹, M.B. Pak², A.V. Ignatova¹, A.F. Batsev², F.M. Abbasbeyli², A.E. Raportinova¹

¹Department of Surgical Methods of Treatment of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dst., Moscow Region, Russia

Contacts: Fazilathon Sharabiddinovna Kamolova fazilatdr@yandex.ru

Introduction. Lymphomas are a heterogenic group of tumors of the lymphatic and hematopoietic systems, and in many cases tumor process develops in the area of the head and neck including skin and mucosa, orbit, nasal cavity and paranasal sinuses, oral cavity, oropharynx, salivary glands, thyroid, and cervical lymph nodes. Differential diagnosis of lymphomas

of the head and neck is complicated because it can be accompanied by another non-tumor pathology. High heterogeneity of lymphomas of the head and neck requires structurization of knowledge on their epidemiological and clinical manifestations.

The study objective is to optimize early diagnosis as it allows to significantly increase cancer alertness in local practitioners, oncologists, diagnosis specialists and, in turn, to decrease verification frequency in generalized disease processes. Study of clinical characteristics of lymphoproliferative disorders of the head and neck leads to increased quality of differential diagnosis.

Materials and methods. A study of lymphoproliferative disorders affecting head and neck was performed. Study material consisted of data on 174 patients hospitalized at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 1999 and 2020.

Results. Based on the current clinical and morphological classification of lymphoproliferative disorders, data on location of lesions, characteristic signs of extranodal lesions and cervical lymph nodes involvement, as well as methods of diagnosis of lymphomas of the head and neck, are presented.

Conclusion. The obtained data helps solve problems of diagnosis of lymphoproliferative disorders affecting the head and neck and serve as a basis for successful, predictable treatment of lymphomas.

Key words: lymphoma, head and neck area, diagnosis

For citation: Kamolova F.Sh., Zeynalova P.A., Azizyan R.I. et al. Lymphoproliferative disorders affecting organs of the head and neck. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):12–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-12-24

Введение

Лимфомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований лимфоидной ткани и имеют различные клинические, морфоиммунологические и прогностические характеристики, а также клинические проявления. Если опухоль первично возникает в лимфатических узлах (ЛУ), расположенных вне костного мозга, то она является лимфомой. Экстранодальные лимфомы относятся к агрессивному классу лимфом. Они развиваются из лимфоидной ткани какого-либо органа. Первичные проявления заболевания не отчетливы и схожи с воспалительными процессами, в связи с чем верификация диагноза происходит только при генерализации процесса.

Опухолевый процесс может развиваться в любой области головы и шеи, включая покровные ткани, орбиту, полости носа, рта, околоносовые пазухи, глотку, слюнные железы (СЖ), щитовидную железу, а также ЛУ шеи. Для выделения самостоятельных нозологических форм используются характеристики клеточного состава (морфологического субстрата) опухоли. На основании морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических признаков Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала классификацию лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). В соответствии с ней выделяют такие основные группы ЛПЗ, как В-, Т-клеточные ЛПЗ (исключая В- и Т-клеточные лейкозы) и лимфома Ходжкина (ЛХ). В- и Т/НК-клеточные ЛПЗ объединяются в одну группу — неходжкинских лимфом (НХЛ).

Достижения иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии позволили выделить специфические субтипы лимфом, различающиеся по клиническому течению, ответу на терапию и прогнозу. В связи с этим ВОЗ в 2017 г. предложила для клинического

применения новую классификацию НХЛ, основанную на происхождении и степени нарушения дифференцировки лимфоидной клетки по принципу локализации опухолевого процесса: из лимфатических узлов (нодальные) и из лимфоидной ткани различных органов (экстранодальные). По характеру течения, степени злокачественности, темпам прогрессирования опухоли и ответу на стандартное лечение выделяют индолентные (вялотекущие), агрессивные и высокоагрессивные формы лимфом. Согласно уточненной классификации классической ЛХ, существуют следующие ее варианты: с нодулярным склерозом, типов I и II, смешанно-клеточная, обогащенная лимфоцитами, с лимфоидным истощением. Также в этой классификации выделена нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Согласно данным мировой статистики, лимфомы составляют 3–5 % всех видов злокачественных опухолей [1] и 2,2–15 % злокачественных новообразований головы и шеи [2]. Заболеваемость НХЛ неуклонно растет. За последние 20 лет она увеличилась на 50 % и опередила по темпу роста заболеваемость ЛХ. Частота встречаемости НХЛ в разных странах колеблется от 1,6 до 17,1 случая на 100 тыс. населения в год у мужчин и от 0,7 до 11,7 случая — у женщин. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются в США, Канаде, Австрии и Израиле. В России заболеваемость НХЛ составляет 2,1–3,3 случая на 100 тыс. населения в год. Ежегодный абсолютный показатель для обоих полов — 9631 человек. Число умерших составило 4387.

Частота встречаемости ЛХ составляет 16–17 % всех лимфом, на 100 тыс. населения — 0,1–5,7 случая. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в странах Среднего Востока, Восточной Европы, США и Австрии. На долю классической ЛХ приходится 95 % всех случаев ЛХ [2, 3]. В России в 2016 г. заболеваемость

классической ЛХ составила 2–3 случая на 100 тыс. населения [2].

Обобщенные статистические данные, касающиеся первичных НХЛ и ЛХ области головы и шеи, в отечественных и зарубежных публикациях не представлены. Имеются лишь сообщения об 11–33 % случаях лимфо-пролиферативного поражения отдельных органов головы и шеи [4–20]. Преимущественно оно локализуется в кольце Вальдейера (носоглотка, ротоглотка, небные миндалины, основание языка), СЖ, щитовидной железе, слизистой оболочке полости рта, полости носа и придаточных пазухах носа. Стадия дифференцировки клеток, из которых состоит опухоль, и характер ее роста внутри вовлеченного в процесс ЛУ (фолликулярный или диффузный) определяют клиническую картину заболевания и прогноз. В России по сравнению с США и Западной Европой регистрируется больше диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом, характеризующихся агрессивным клиническим течением и менее благоприятным прогнозом по сравнению с другими видами лимфом. В России и за рубежом чаще всего встречаются такие подтипы ЛХ, как нодулярный склероз и ее смешанно-клеточный вариант [2]. По данным Российского регистра 2020 г., в период с 2015 по 2020 г. зарегистрированы 4512 случаев НХЛ.

Этиологическими факторами возникновения лимфом до настоящего времени считаются общие для всех опухолевых заболеваний факторы: воздействие ионизирующей радиации, химических канцерогенов, неблагоприятных условий окружающей среды. В ряде случаев прослеживается взаимосвязь влияния вирусов (человеческого Т-клеточного вируса лейкомии, вирусов Эпштейна–Барр, простого герпеса, иммунодефицита, аутоиммунных заболеваний, бактериальной инфекции и опухолевого роста [2].

Под воздействием этиопатогенетических факторов клетки иммунной системы могут подвергаться злокачественной трансформации. В данном случае особую роль играют онкогены. На любом этапе дифференцировки лимфоидные клетки могут малигнизироваться. Идентифицированы около 40 различных морфологических видов НХЛ [21], 40 % из них составляют экстранодальные лимфомы. В 11–33 % случаев поражается область головы и шеи [6]. Началом процесса является усиление экспрессии клеточного протоонкогена *c-MYC*, которая становится неконтролируемой, когда в результате реципрокной транслокации участков хромосом (содержащих локус *c-MYC*) при высокой экспрессии белка *c-MYC* клетка получает сигнал к делению. Однако утраты контроля над пролиферацией для злокачественной трансформации недостаточно. В завершении процесса играют роль патогенетические изменения в организме, связанные с ростом и метаболизмом опухоли: состояние иммунодефицита, повышенная склонность к различного рода инфекциям, иммунные

реакции, обусловленные продукцией антител, направленных против антигенов собственных тканей.

Клинические проявления лимфомы и интенсивность выраженности отдельных симптомов зависят главным образом от степени дифференцировки клеток, составляющих морфологическую структуру опухоли. Индолентные лимфомы характеризуются вялотекущим течением, медленным прогрессированием и высокими показателями выживаемости, а агрессивные – быстрым прогрессированием, относительно низкими и неодинаковыми при различных видах опухоли показателями выживаемости.

Лимфоматозные поражения области головы и шеи выявляются в основном на стадии генерализации системного опухолевого заболевания. По данным литературы, в СЖ лимфомы возникают в 0,3 % случаев всех опухолей и в 2–5 % случаев опухолей СЖ [11]. У 10 % пациентов они сочетаются с сиалоаденитами, миоэпителиальными сиалоаденитами и синдромом Шегрена. В 70 % случаев процесс развивается в околоушной СЖ, примерно в 20 % – в поднижнечелюстной СЖ и менее чем в 10 % – в подъязычной и малых СЖ [1, 12]. Экстранодальная локализация наблюдается у 5 % пациентов с лимфомами СЖ [11]. В СЖ диагностируются следующие виды лимфом: диффузная крупноклеточная В-клеточная; экстранодальная В-клеточная маргинальной зоны; ассоциированная со слизистыми оболочками (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT); нодальная маргинальной зоны; фолликулярная [1, 14]. Первичные лимфомы составляют 0,6 % злокачественных опухолей СЖ.

Наиболее часто в СЖ развивается диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с начальными проявлениями в виде увеличения 1 ЛУ или группы ЛУ 1 области. В СЖ визуализируется смещаемая безболезненная, с четкими контурами опухоль мягкоэластической консистенции, без увеличения ЛУ шеи и других периферических ЛУ. Функция лицевого нерва обычно сохранена. Клиническая картина диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы СЖ сходна с проявлениями аденолимфомы и плеоморфной аденомы. Опухоль может иметь вид плотного несмещаемого инфильтрата СЖ с лихенизацией: резким уплотнением, усилением рисунка, нарушением пигментации кожи над ним [1], что свидетельствует о гемобластозе. Данный симптом является диагностическим критерием при дифференциальной диагностике с другими опухолями СЖ.

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны встречается как в больших, так и в малых СЖ, уже имеющих лимфо-пролиферативный процесс доброкачественного характера (болезнь Микулича, лимфоэпителиальное поражение – слюнная лимфоэпителиальная лимфома). Большинство авторов не связывают злокачественную лимфому с болезнью Микулича.

Слюнная лимфоэпителиальная лимфома развивается в нормальной лимфоидной ткани слизистой оболочки (MALT) и в 80 % случаев сочетается с синдромом Шегрена. В СЖ MALT-лимфома имеет низкую степень злокачественности, безболезненное течение, долго не прогрессирует. В литературе сообщается о 12–20 случаях злокачественной лимфомы околоушной СЖ, клинически проявляющейся болью, наличием неподвижного мелкобугристого инфильтрата, метастазов в регионарных ЛУ, паралича мимических мышц у 40 % пациентов [18]. На начальном этапе опухоль имеет вид небольшого узелка размерами $1,5 \times 2,0$ см, пальпируемого в ткани железы. Другие клинические проявления не наблюдаются [1].

При ЛХ с поражением околоушной СЖ как варианта локальной формы лимфомы, соответствующей I клинической стадии заболевания, наблюдается одиночный плотный смещаемый не спаянный с кожей ЛУ, расположенный впереди ушной раковины, без признаков паралича мимических мышц [1].

На следующем уровне наблюдается поражение щитовидной железы, которое составляет 1–5 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы и 1–7 % лимфом области головы и шеи [9]. В 70 % случаев развивается диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома [10], которая имеет агрессивное течение и у 60 % пациентов диагностируется в генерализованной стадии. Лимфома щитовидной железы, ассоциированная со слизистыми оболочками, встречается в 6–27 % случаев [4]. Тиреоидная лимфома в основном развивается на фоне аутоиммунного тиреоидита Хашимото [10, 22]. Считается, что аутоиммунный процесс в щитовидной железе увеличивает риск возникновения лимфом в 50 раз.

Лимфомы полости рта составляют 3 % от общего числа лимфом. Наиболее часто поражаются десна, твердое небо, слизистая оболочка щеки, язык, дно полости рта, губы [16, 18]. У 4 % пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита диагностированы НХЛ в полости рта [15].

К клиническим проявлениям лимфомы полости рта относятся безболезненное изъязвление слизистой оболочки, а при вовлечении костных структур — отек, боль, онемение тканей, подвижность зубов в очаге поражения [17, 19, 20]. У пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита риск развития НХЛ с деструктивными изменениями в области верхней челюсти и придаточных пазух носа выше в 100 раз.

Общая симптоматика включает обычные для неоплазий проявления слабости, повышенной утомляемости, а также снижение массы тела. Эти симптомы малоспецифичны. Довольно часто при развитии ЛПЗ наблюдается классическая триада симптомов: проливной пот (особенно в ночное время), немотивированный кожный зуд и снижение массы тела. Согласно данным

литературы, появление 1 или нескольких названных симптомов может опережать развитие ЛПЗ на несколько лет. При классической ЛХ с нодулярным склерозом чаще всего поражаются шейно-надключичные ЛУ. Вовлечение в патологический процесс кольца Пирогова—Вальдейера наблюдается редко. У 40 % пациентов имеется выраженная общая симптоматика [3]. Зачастую опухоль не вызывает у больного никаких субъективных ощущений и может быть обнаружена случайно в ходе осмотра. Довольно часто у пациентов с ЛПЗ отмечают такие иммунологические расстройства, как иммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, волчаночноподобный синдром, вследствие чего развивается иммунологическая недостаточность. При этом возрастает риск присоединения бактериальных и вирусных инфекций.

Поражение костного мозга при лимфоме (лейкемизация) влечет за собой развитие недостаточности костномозгового кроветворения с развитием цитопении периферической крови. По данным различных авторов, в 60 % случаев в дебюте заболевания появляется безболезненная лимфаденопатия шейно-надключичной зоны. Рост опухолевых узлов может нарушать функцию близлежащих органов и вызывать их дисфункцию. Накопление опухолевой массы приводит к общему истощению организма — кахексии.

Современная диагностика лимфом представляет комплексный процесс, сочетающий сразу несколько методов исследования, основным из которых является эксцизионная биопсия с последующим иммуногенетическим анализом. Только такой подход может обеспечить точную верификацию диагноза, выбор максимально эффективного лечения и благоприятный прогноз. Не следует недооценивать значения предгоспитальной диагностики лимфомы на уровне поликлинического звена, куда впервые обращается больной. Особенно это касается пациентов с лимфомой, локализуемой в области головы и шеи. Трудности диагностики на этапе поликлинического обследования объясняются отсутствием специфических для данной патологии клинических признаков, их сходством с проявлениями опухолевых образований области головы и шеи, необходимостью дифференциальной диагностики с множеством заболеваний опухолевого и иного характера.

В настоящее время наблюдаются отсутствие онкологической настороженности у врачей общего лечебного профиля, к которым впервые обращаются больные, недостаточная информированность как пациентов, так и специалистов о возможности развития лимфом в области головы и шеи. С этим связано длительное установление диагноза, а следовательно, и позднее начало лечения. Для решения вопросов диагностики и терапии ЛПЗ данной локализации необходимо использовать мультидисциплинарный подход, предполагающий

совместные действия диагностов (рентгенологов, эндоскопистов, цитологов, гистологов, иммунологов, генетиков) и клиницистов (онкологов, онкогематологов, хирургов, оториноларингологов, стоматологов).

В связи с особенностями клинических проявлений, диагностических процедур и лечебной тактики ЛПЗ области головы и шеи, а также с небольшим количеством отечественных публикаций по данной теме мы представили свой клинический опыт диагностики и терапии лимфом этой локализации.

Материалы и методы

За период с 2000 по 2020 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России прошли диагностику 10803 пациента. За 20-летний период были госпитализированы 10803 пациента с лимфомой различной локализации. У 174 (1,3 %) больных с ЛПЗ наблюдалось поражение органов головы и шеи, при этом 32,7 % из них были госпитализированы за последние 2 года (2018–2020), что в основном связано с совершенствованием методов морфологической диагностики на фоне роста заболеваемости злокачественными ЛПЗ.

В исследование были включены 174 пациента с ЛПЗ области головы и шеи, госпитализированные в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 2000 по 2020 г. (76 (43,7 %) мужчин и 98 (56,3 %) женщин). Соотношение полов составило 1:1,3. Возраст пациентов варьировал от 17 до 84 лет. Средний возраст больных составил 47,4 года (медиана 47 лет). Значения этого показателя у мужчин и женщин были примерно одинаковыми: 47,6 и 47,2 года соответственно. Достоверные различия в возрасте были выявлены у пациентов с ЛХ и НХЛ ($p < 0,05$). Средний возраст больных ЛХ составил 31,9 года. Пик заболеваемости приходился на 21–30 лет. Для НХЛ средний возраст пациентов составил 52,8 года: среди мужчин — от 31 до 70 лет, среди женщин — от 41 до 70 лет.

Критериями отбора стали локализация ЛПЗ в области головы и шеи и результаты гистологического исследования послеоперационного материала или пересмотра гистологических препаратов после проведенного ранее обследования в других лечебных учреждениях. Сбор и анализ данных проводились на базе госпитального регистра, архива отделения патологической анатомии, лаборатории клинической цитологии и поликлинического архива. Были изучены истории болезней, гистологические и цитологические материалы (стекла, блоки, заключения), записи в поликлинических картах, разработан кодификатор, в который внесен ряд основных оцениваемых информационных признаков, отвечающих задачам исследования: возраст, пол, длительность анамнеза до установления диагноза и начала лечения, клиническая и морфологическая

характеристики опухолевого процесса, методы диагностики. Материал обработан с помощью метода математической статистики с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10.

Неходжкинская лимфома диагностирована у 13,1 % пациентов старше 70 лет. У 162 из 174 (93,1 %) больных впервые в жизни был установлен диагноз «лимфома с поражением области головы и шеи». В 12 (6,9 %) из 174 случаев наблюдались рецидивы после проведенного ранее лечения.

По результатам нашего исследования первично-множественные злокачественные новообразования в сочетании с лимфомой диагностированы в 24 (13,8 %) случаях, причем в 5 (20,9 %) случаях они были выявлены одновременно, у 11 (5,8 %) пациентов — до установления диагноза «лимфома», у 8 (33,3 %) — после этого. Среди этих заболеваний рак щитовидной железы (у 10 больных), предстательной железы (у 3 больных), меланома и рак кожи (у 4 больных), рак молочной железы (у 2 больных), тела матки (у 1 больного), почки (у 1 больного), сигмовидной кишки (у 1 больного), языка (у 1 больного), ангиосаркома ротоглотки (у 1 больного). Вторичные злокачественные поражения у 66,7 % (16/24) пациентов с ЛПЗ области головы и шеи развиваются в щитовидной железе, коже и полости рта. Анализ на поверхностный антиген вирусного гепатита (HbsAg) был положительным в 4 (2,3 %) случаях: в 1 (2,3 %) — при ЛХ, в 3 (2,3 %) — при НХЛ. У 1,5 % (2/131) больных НХЛ выявлены антитела к вирусу гепатита С (HCV), у 1,5 % (2/131) — к вирусу иммунодефицита человека. У пациентов с ЛХ сопутствующая этому заболеванию патология наблюдалась в 34,8 % (15/43) случаев, у пациентов с НХЛ — в 54,2 % (71/131). Чаще всего возникали заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенный гастрит, холецистопанкреатит) и сердечно-сосудистые заболевания, ухудшающие статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) по показателям распространенности опухоли и прогнозу заболевания.

С целью определения наследственной отягощенности онкологическими заболеваниями у пациентов с ЛПЗ области головы и шеи выяснены онкологический анамнез, наличие вредных бытовых и профессиональных факторов. Злокачественные новообразования у родственников отмечены у 16,1 % больных: по материнской линии — в 12 (6,9 %) случаях, по отцовской линии — в 13 (7,5 %), с обеих сторон — в 3 (1,7 %). У 83,9 % пациентов с ЛПЗ не было родственников, имеющих онкологические заболевания. У родственников по материнской линии чаще всего наблюдались ЛПЗ, по отцовской линии — ЛПЗ и другие злокачественные образования встречались с одинаковой частотой.

О курении сообщили 20,1 % пациентов. Воздействия вредных профессиональных факторов выявлено не было.

В настоящее время степень распространенности лимфом оценивается согласно рекомендациям Анн-Арбор (1974) в модификации Cotswald (1989) (см. таблицу).

Распространенность лимфом в зависимости от стадии опухолевого процесса

Prevalence of lymphomas based on tumor stage

Стадия Stage	Лимфома Ходжкина, абс. (%) (n = 43) Hodgkin lymphoma, abs. (%) (n = 43)	Неходжкинская лимфома, абс. (%) (n = 131) Non-Hodgkin lymphoma, abs. (%) (n = 131)	Всего, абс. (%) (n = 174) Total, abs. (%) (n = 174)
IA	8 (18,6)	22 (16,8)	30 (17,2)
IB	—	13 (10,0)	13 (7,5)
IIA	18 (41,9)	18 (13,7)	36 (20,7)
IIB	3 (7,0)	26 (19,9)	29 (16,7)
IIIA	6 (13,9)	7 (5,3)	13 (7,5)
IIIB	4 (9,3)	8 (6,1)	12 (6,9)
IVA	3 (7,0)	27 (20,6)	30 (17,2)
IVB	1 (2,3)	10 (7,6)	11 (6,3)

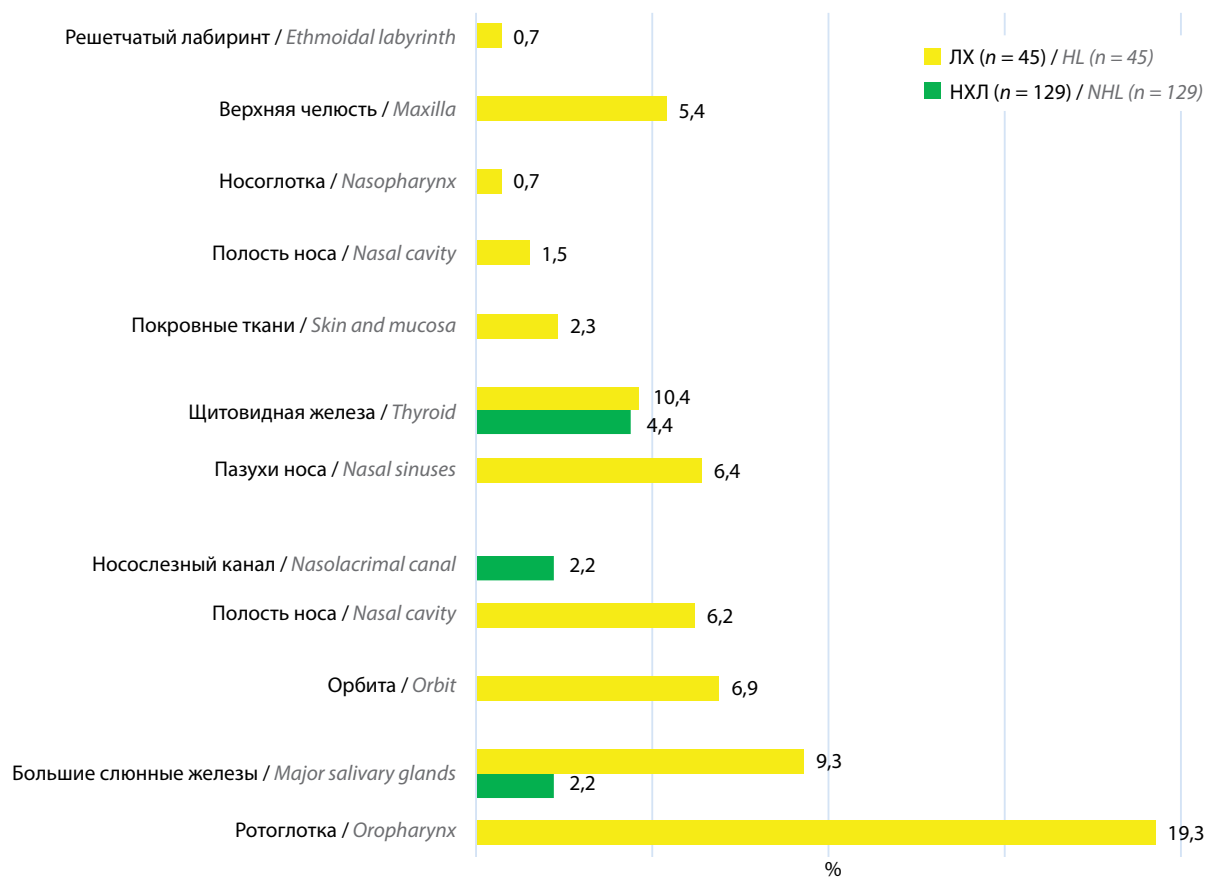
Таким образом, заболевание I–II стадии диагностировано у 67,5 % пациентов с ЛХ и у 60,4 % с НХЛ, III–IV стадии — у 32,5 и 39,6 % пациентов соответственно. Симптомы специфической интоксикации по критерию В — лихорадка выше 38 °С более 3 сут, ночные профузные поты, снижение массы тела на 10 % в течение 6 мес — наблюдались в 18,6 % случаев при ЛХ II–IV стадии и в 43,5 % случаев при НХЛ всех стадий. По критерию Е у 2 (4,6 %) пациентов с ЛХ и у 21 (16,0 %) пациента с НХЛ выявлено локализованное экстранодальное поражение (I–II стадии), у 1 (2,3 %) больного с ЛХ и у 40 (30,5 %) больных с НХЛ — локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани в пределах 1 сегмента без поражения ЛУ; у 1 (2,3 %) пациента с ЛХ и у 23 (17,6 %) пациентов с НХЛ — заболевание стадии I–II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани. Симптомы специфической интоксикации по критерию S — поражение селезенки (при I–III стадиях) — наблюдались в 6 (13,9 %) случаях ЛХ и в 14 (10,7 %) случаях НХЛ; по критерию X — массивное (bulky) опухолевое поражение (очаг более 10 см по максимальному диаметру или медиастинально-торакальный индекс более 1/3) — в 1 (2,3 %) случае ЛХ и в 21 (16,0 %) случае НХЛ.

Экстранодальное поражение органов головы и шеи наблюдалось у 88 (50,5 %) из 174 пациентов с лимфомой (см. рисунок). При ЛХ оно встречалось редко. В 2 (4,6 %) случаях первичный очаг поражения находился в щитовидной железе, в 1 из них были выявлены метастазы в ЛУ шеи. У 1 пациента наблюдалось поражение носослезного канала, у 1 — больших СЖ без вовлечения ЛУ шеи. При ЛХ в 95,4 % случаев (n = 41) поражались ЛУ шеи различных уровней. В 39 % случаев (n = 16) выявлено поражение шейных, а также надключичных и медиастинальных групп ЛУ. У 9 (22 %) больных обнаружен генерализованный процесс с вовлечением ЛУ по обе стороны диафрагмы: у 7 (17,0 %) — с поражением селезенки, у 2 (4,8 %) — печени и костного мозга, сопровождающийся симптомами интоксикации (в 4 (9,7 %) случаях).

По данным нашего исследования в группе НХЛ у 65,1 % (84/129) пациентов первичный очаг находился в органах и тканях головы и шеи, у 46,5 % (60/129) наблюдалось поражение ЛУ шеи, что обуславливало трудности в интерпретации клинического диагноза на этапе амбулаторной диагностики. Частота симптомов варьировала в зависимости от характера и степени распространения заболевания. В 16 % случаев наблюдались проявления интоксикации. Наиболее часто лимфома локализовалась в небных миндалинах (в 19 случаях), корне языка, язычной vallecula, боковой стенке глотки (в 2 случаях), околоушной СЖ (в 12 случаях), орбите (в 9 случаях), полости (в 8 случаях) и пазухах носа (в 9 случаях), слизистой верхнечелюстной пазухи (в 7 случаях), щитовидной железе (в 6 случаях), покровных тканях головы и шеи (в 3 случаях). Также данная патология была выявлена в решетчатом лабиринте (в 1 случае), носослезном канале (в 1 случае), носоглотке (в 1 случае), дне полости рта (в 1 случае), десне нижней челюсти (в 1 случае). Данные нашего исследования показывают, что у 63,0 % (53/84) пациентов с экстранодальным поражением ЛУ шеи не были вовлечены в процесс. У 36,9 % (31/84) больных наблюдался экстранодальный очаг с вовлечением шейно-надключичных ЛУ с 1 или 2 сторон. Из них у 5 пациентов был генерализованный процесс с поражением подмышечных, забрюшинных, паховых ЛУ, у 2 — с поражением желудка, у 2 — селезенки и у 2 — костного мозга.

У 50,0 % (30/60) пациентов, не имеющих экстранодального поражения, опухолевый процесс локализовался в ЛУ, расположенных по обе стороны от диафрагмы, т. е. в шейных, подмышечных, средостенных, паховых, внутрибрюшных, забрюшинных. У 50 % (15/30) из них он находился в стадии генерализации с массивным поражением селезенки, печени и костного мозга.

Клинические проявления ЛПЗ разнообразны, неспецифичны, определяются локализацией опухоли и вовлечением в процесс соседних структур. Начальный



Распределение пациентов в зависимости от локализации очага экстранодального поражения при лимфомах области головы и шеи. ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинская лимфома

Patient distribution based on location of extranodal lesions in lymphomas of the head and neck. HL — Hodgkin lymphoma; NHL — non-Hodgkin lymphoma

период заболевания нередко протекает на фоне хронических воспалительных процессов или под «маской» острых респираторных заболеваний, что является одной из причин поздней диагностики. Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с ЛХ были узловые образования на шее. Симптоматика НХЛ наиболее ярко проявлялась в случаях экстранодального поражения с вовлечением ЛУ шеи различного уровня или без него в соответствии с принципом регионарного распространения заболевания.

Нами были изучены клинические особенности ЛПЗ с поражением органов головы и шеи. Лимфомы ротоглотки в основном имеют экзофитно-инфильтративный характер. Нередко наблюдается опухоль небной миндалины (в основном односторонняя), с бугристой поверхностью, размерами от 2,5 до 10 см, частично перекрывающая ротоглотку, что вызывает дискомфорт при глотании и боль в горле. Также встречаются опухоль корня языка, переходящая на язычную valleculu, без изъязвления слизистой оболочки, и экзофит, исходящий из боковой стенки ротоглотки и перекрывающий ее просвет, что нарушало дыхание и глотание. Мы наблюдали картину лимфомы небной миндалины с распространением в гортаноглотку и прорастанием

подлежащих тканей без вовлечения ЛУ шеи, сопровождающуюся такими симптомами, как осиплость, боль и удушье. При небольших размерах опухоли в миндалине (до 3–5 см) жалобы иногда отсутствуют, пациенты ощущали лишь небольшой дискомфорт при глотании. При поражении ЛУ шеи достоверно часто в патологический процесс вовлекаются ЛУ ПАВ, III, IV, VAB, VI уровней, изначально на стороне первичного очага. По мере прогрессирования размеры метастатических узлов увеличиваются (более 6–10 см в диаметре), они появляются на противоположной стороне шеи, соединяются в конгломераты, сдавливают сосудисто-нервный пучок шеи и трахею.

При поражении околоушной СЖ в ней наблюдается плотная ограниченно смещаемая безболезненная опухоль размером 2,5–5 см, без пареза ветвей лицевого нерва. В 2 случаях она представляла собой несмещаемый опухолевой конгломерат в околоушно-жевательной области размером более 10 см (bulky), врастающий в кожу, мышцы, лицевой нерв, что в 1 случае вызвало паралич его ветвей с соответствующей симптоматикой. Необходимо отметить, что у 7 из 12 пациентов с данной патологией ЛУ шеи не были поражены, в остальных 5 случаях метастазы находились

в области шеи на IB, IIAB, III, IV уровнях лимфоколлектора. Очаг опухоли в зоне подчелюстной СЖ представлял собой узловое образование размером до 4 см, с увеличенным (размером до 3 см) смещаемым подбородочным ЛУ (в 1 случае), несмещаемым безболезненным инфильтратом в подчелюстной области без вовлечения в опухолевый процесс других ЛУ шеи (в 1 случае) и СЖ.

Для лимфомы полости носа, наблюдавшейся у 8 пациентов, были характерны затрудненное дыхание через носовой ход и выделения, наличие бугристой опухоли размерами $6,0 \times 2,0 \times 4,0$ см, заполняющей носовой ход, инфильтрирующей слизистую и подслизистую оболочку носового хода, перегородку, стенки носа, с деформацией наружного носа и распространением в пазухи соответствующей стороны, орбиту, мягкие ткани лица, а также с деструкцией костей лицевого скелета. В 1 случае на IB и III уровнях шеи обнаружено увеличение ЛУ с одной стороны. При поражении носослезного канала наблюдается плотная безболезненная несмещаемая опухоль у внутреннего угла глаза, с расширением канала, распространением в полость носа, орбиту и ткани щеки.

Для лимфомы, локализующейся в верхнечелюстной и решетчатой придаточных пазухах носа, в начальный период характерны незначительные симптомы: заложенность, выделения из носа, боль в челюсти, иррадиирующая в зубы, приводящая к удалению зубов и последующему росту опухоли в лунках. В дальнейшем при распространении опухолевого процесса появляются отечность, деформация соответствующей половины лица за счет выхода опухоли за стенки пазухи в мягкие ткани щеки, область альвеолярного отростка верхней челюсти. Лимфома пролабирует в полость рта, другие пазухи носа, орбиту, разрушая костные структуры. Поражение ЛУ наблюдалось на уровнях IB, IIAB, III, IV на соответствующей поражению стороне шеи. Лимфома решетчатой пазухи клинически проявлялась поздними симптомами, указывающими на распространенный процесс: отечностью мягких тканей орбиты, экзофтальмом.

Для лимфомы орбиты характерны такие клинические проявления, как отек век, экзофтальм, диплопия, снижение остроты зрения, боль в глазу, головная боль, ретробульбарное распространение, деструкция стенок орбиты (в 2 случаях). Поражения ЛУ и интоксикации не наблюдаются.

Лимфома щитовидной железы проявляется резким увеличением органа или одной из его долей. Это опухоль неоднородной структуры в виде плотного неподвижного инфильтрата, деформирующего переднюю поверхность шеи, спаянного с ЛУ шеи в основном III, IV, VAB, VI уровней в единый конгломерат, охватывающий сосуды шеи, гортань, трахею и спускающийся в передневерхнее средостение. При этом нарушается

фонация, вплоть до полной потери голоса, наблюдается затруднение дыхания с признаками дыхательной недостаточности, требующей неотложных мер. Похожая симптоматика характерна и для медиастинальной локализации лимфомы, которая наблюдалась в 2 случаях: охриплость, припухлость и сглаженность яремной ямки, выраженная и нарастающая одышка, наличие плотного опухолевого инфильтрата в проекции щитовидной железы без четких границ, синдрома медиастинальной компрессии (расширение подкожных вен шеи и передней грудной стенки). Лимфатические узлы надключичных областей небольшие (размером до 1,5 см), в средостении определяется массивный опухолевый конгломерат на уровне позвонков C_7-T_8 , отделов шейно-грудного позвонка.

Редко встречаются лимфома десны (1 случай), нижней челюсти (в виде безболезненного уплотнения, с невралгическими болями, потерей чувствительности слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти, ретромолярной зоны, щеки, губы, подбородка, дна полости рта (1 случай) с массивным инфильтратом (bulky) тканей дна полости рта и метастазами в ЛУ шеи. Лимфоматозное поражение покровных тканей наблюдалось у 3 пациентов: в 1 случае оно локализовалось в затылочной области, в 1 — в околоушно-жевательной области, в 1 — в шейно-надключичной зоне боковой поверхности шеи. Оно представляло собой изъязвленный опухолевый инфильтрат, прорастающий в подлежащие ткани (без поражения ЛУ шеи).

Диагностика лимфом области головы и шеи наряду с другими злокачественными опухолями до настоящего времени представляет определенные трудности, несмотря на возможность визуализации патологического процесса. Обычно с первыми симптомами ЛПЗ области головы и шеи пациенты обращаются к специалистам общей лечебной сети. Так, 21,3 % наших больных обратились к терапевту, 16,7 % — к стоматологу, 16,7 % — к оториноларингологу, 6,9 % — к офтальмологу, 2,3 % — к неврологу. При осмотре у 6,9 % пациентов заподозрено ЛПЗ.

Анализ анамнеза пациентов показал, что период от первых клинических проявлений болезни до установления диагноза колебался от 1 до 136 мес (в среднем от 9,6 до 18,1 мес). В течение 3 мес обратились к врачу по месту жительства 53,2 % больных, в течение 12 мес — 36,1 %, в течение 5–10 лет — 10,6 %. Таким образом, ранняя диагностика была проведена только половине пациентов. Причинами этого были позднее обращение к специалисту из-за неверной оценки своего состояния (вирусная инфекция, аллергическая реакция, синдром хронического недомогания, имитирующий симптомы интоксикации, хронические тонзиллит, ринит, синусит), отсутствие онкологической настороженности у больных и практикующих врачей. Сорока девяти из 174 (28,2 %) пациентов был поставлен неверный

диагноз, 38 (77,5 %) из них проведено неадекватное лечение, включая хирургическое (удаление опухоли, экстракция зубов, тонзиллэктомия). Наш анализ подтверждает недостаточную информированность специалистов поликлинического звена общего профиля о возможности развития ЛПЗ в области головы и шеи и необходимость повышения своих знаний в области онкологии, в частности онкогематологии. Задача врача, проводившего обследование пациента при возникновении подозрения на ЛПЗ, — направить его в профильный стационар для своевременного установления правильного диагноза.

Анатомо-топографические особенности области головы и шеи, многообразие морфологических типов ЛПЗ свидетельствуют о необходимости применения мультидисциплинарного подхода к диагностике данной патологии. Традиционно для выявления и уточнения распространенности опухолей, локализованных в различных зонах головы и шеи, в том числе при ЛПЗ и в онкогематологии, применяют клинический, морфологический, эндоскопический и лучевые методы. Клинический метод включает сбор жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, пальпацию зон головы, лица, шеи и различных групп периферических ЛУ, а также печени, селезенки, определение статуса по шкале ECOG, проведение анализов крови.

В нашем исследовании у 46,4 % пациентов с ЛХ статус по шкале ECOG соответствовал 0 баллов, у 42,0 % — 1 баллу, у 9,3 % — 2 баллам, у 2,3 % — 3 баллам, у 21,4 % больных с НХЛ — 0 баллов, у 42,8 % — 1 баллу, у 16,8 % — 2 баллам, у 14,5 % — 3 баллам, у 2,3 % — 4 баллам. Клиническими признаками ЛПЗ области головы и шеи являются общая интоксикация, увеличение регионарных ЛУ, наличие опухолевого очага того или иного органа головы и шеи, расположенного в 20 анатомических частях органов, проявляющегося симптомами, характерными для злокачественных новообразований этих локализаций и не являющимися специфическими для ЛХ и НХЛ. Обычно исходной точкой диагностического поиска является обнаружение немотивированного увеличения ЛУ. В этом случае в течение месяца необходимо выполнить пункционную биопсию ЛУ.

Морфологическое исследование является основным методом, позволяющим поставить диагноз ЛПЗ. Гистологическое изучение материала проводилось в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей ВОЗ 2017 г. Диагностический материал получен путем открытой биопсии у 63,7 % пациентов, хирургической операции — у 23,6 %, эндоскопического исследования с биопсией — у 20,6 %, трепанобиопсии ЛУ шеи — у 8,0 %. Однако у 10,3 % больных биопсия была выполнена повторно в связи с недостаточным количеством материала. Биоптат должен быть размером не менее 1,5 см. Биопсия по месту

жительства в районных поликлиниках и стационарах выполнена 94 из 174 (54,0 %) пациентов.

Цитологическое исследование как один из методов морфологической долечебной диагностики очень важен на 1-м этапе обследования пациента. Оно дает возможность заподозрить или установить диагноз «лимфома». Цитологическое исследование проводилось путем либо тонкоигольной аспирационной биопсии, пунктата из опухоли или увеличенных ЛУ, либо получения отпечатков с биопсийного материала. Пункция ЛУ, находящихся в непосредственной близости от сосудов шеи, выполнялась под визуальным ультразвуковым контролем. Цитологическое исследование проведено 96,6 % пациентов. В связи со сложностью морфологической интерпретации результаты во многих случаях бывают малоинформативны. Необходимо дифференцировать ЛПЗ и солидные злокачественные опухоли других форм, локализующиеся в области головы и шеи, а также метастазы рака из невыявленного первичного очага.

Диагностическую точность цитологического исследования оценивали путем сравнения его результатов с данными гистологического исследования. Совпадение цитологического и гистологического диагнозов отмечено в 51,8 % случаев ($n = 168$): в 50,4 % случаев НХЛ и в 56,1 % случаев ЛХ. У 9,5 % пациентов (у 11,0 % с НХЛ и у 4,9 % с ЛХ) гистологическое исследование позволило уточнить вид лимфом. Расхождение данных цитологического и гистологического исследований наблюдалось в 38,7 % случаев: у 38,6 % больных с НХЛ и 39 % больных с ЛХ. С помощью цитологического метода в 24 (14,3 %) случаях диагностированы другие злокачественные новообразования.

Иммуногистохимическое исследование является одним из главных методов морфологической дифференциальной диагностики различных типов лимфом и других злокачественных опухолей.

Иммунофенотипирование проводится с помощью иммуноцитохимического метода или с использованием проточной цитофлуориметрии. Молекулярно-генетические методы — флуоресцентная гибридизация (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) и ПЦР — позволяют объективизировать информацию, фиксируемую визуально при распознавании лимфом. Частота совпадений результатов иммуногистохимического и гистологического исследований составила для ЛХ 100 %, а расхождение их диагнозов при НХЛ наблюдалось в 28,1 % случаев. С помощью иммуногистохимического исследования в 33,1 % случаев были определены морфологические типы, в 38 % случаев — подтвердился гистологический диагноз.

Иммунофенотипирование опухолевых клеток с использованием широкой панели моноклональных антител выполнено 114 пациентам: 20 (17,5 %) с ЛХ и 94 (82,5 %) с НХЛ.

с НХЛ. В основном выявлены классические гистологические типы ЛХ. Они обнаружены у 90,7 % больных. Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием обнаружена у 9,3 % пациентов. Основным гистологическим типом НХЛ является диффузная В-крупноклеточная лимфома. Она обнаружена в 47,3 % случаев. Фолликулярная лимфома выявлена у 13,2 % пациентов, лимфома маргинальной зоны — у 13,2 %, нодальная Т-клеточная лимфома назального типа — у 4,7 %, анапластическая крупноклеточная лимфома — у 4,7 %, периферическая Т-клеточная лимфома — у 2,3 %, мелкоклеточная В-лимфома — у 2,3 %, плазмобластная лимфома — у 1,6 %, лимфоцитарная лимфома — у 1,6 %, Т-клеточная лимфома без определения типа — у 1,6 %. Таким образом, в 91,5 % случаев обнаружены лимфомы В-клеточного типа, а в 8,5 % — Т-клеточная лимфома. У 7 (5,4 %) пациентов тип заболевания определить не удалось.

Эндоскопическое исследование выполняется всем пациентам с подозрением на ЛПЗ с целью поиска экстранодальных очагов поражения в верхних дыхательных путях, полости рта, носо-, рото-, гортаноглотке, желудке. В процессе лечения контролируется визуальная картина этих очагов с целью оценки результатов и профилактического наблюдения. Эндоскопический осмотр является единственно возможным методом визуального подтверждения раннего рецидива в фазе минимального поражения слизистой оболочки с вероятностью выполнения биопсии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводится в процессе первичной амбулаторной диагностики для выявления поражения ЛУ (поверхностных и глубоких) и экстралимфатических очагов в органах головы, шеи и брюшной полости. Современные методики трехмерного УЗИ (УЗ-томографии) имеют практически 100 % чувствительность при обнаружении поражений регионарных ЛУ области головы и шеи.

Поражение ЛУ шеи диагностировано у 42 (97,7 %) пациентов с ЛХ и у 91 (69,5 %) пациента с НХЛ. Выход опухоли за пределы капсулы узла с фиксацией к окружающим тканям с последующей их инфильтрацией наблюдался в 73,3 % случаев ЛХ и в 62 % случаев НХЛ. С помощью доплеровского картирования удалось определить инвазию магистральных сосудов (внутренней яремной вены, сонной артерии) и прорастание опухоли в трахею, мышцы и кожу шеи у 15,5 % пациентов с ЛХ и у 24,8 % пациентов с НХЛ, у которых также были поражены возвратный нерв, рото- и гортаноглотка, орбита, головной мозг, пищевод и дно полости рта. В ходе УЗИ у 13 (28,8 %) больных с ЛХ ($n = 45$) и у 21 (16,2 %) с НХЛ ($n = 129$) выявлено поражение периферических ЛУ, расположенных вне области головы и шеи. С помощью УЗИ брюшной полости у 23 (13,2 %) пациентов из 174 было обнаружено вовлечение в патологический процесс внутрибрюшных

ЛУ и органов-мишеней: селезенки — в 21 (12,0 %), печени — в 6 (3,5 %), желудка — в 2 (1,2 %) случаях.

В настоящее время основными методами диагностики лимфом области головы и шеи являются лучевые методы. Визуализация опухолей с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) обеспечивает возможность точного определения границ опухолевого поражения, распространенности первичной опухоли (стадии процесса), выбора адекватной тактики лечения и оценки его результатов.

Получение многоплоскостного изображения обеспечивает пространственную ориентацию и большую наглядность. В ходе МРТ/КТ-исследований у 9,0 % пациентов с ЛХ и у 43 % больных НХЛ выявлено прорастание опухоли в полость черепа, придаточные пазухи носа, мягкие ткани лица, глазницу, крылонебную и подвисочную ямки. Чувствительность МРТ в случае ЛПЗ органов и тканей головы и шеи составляет 77,1 %, специфичность — 97,8 %, точность — 87,7 %, прогностическая ценность положительного результата — 97,0 %, отрицательного результата — 82,1 %.

В нашем исследовании всем пациентам с ЛПЗ в плановом порядке было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (КТ/МРТ). В его ходе у 27 (60,0 %) пациентов с ЛХ выявлено поражение ЛУ средостения, у 2 (4,4 %) из них — в сочетании с поражением легких. Поражение ЛУ средостения диагностировано у 18 (14,0 %) больных с НХЛ, у 4 (3,1 %) из них — в сочетании с поражением легких. В 4 (3,1 %) случаях обнаружено только поражение легких. Согласно полученным данным, поражение ЛУ средостения больше характерно для ЛХ, чем для НХЛ.

Высокоинформативным методом диагностики является также позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ, всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Она проводится как на этапе первичного обследования, так и для контроля и оценки результатов лечения. На этапе первичного обследования результаты ПЭТ/КТ (как положительные, так и отрицательные) имеют высокую точность. Они позволяют определить локализацию очагов поражения, распространенность опухолевого процесса и выбрать оптимальную тактику лечения. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ, проведена у 27 % пациентов.

Для оценки распространенности процесса всем больным выполнена пункция костного мозга. По данным трепанобиопсии его поражение выявлено в 20,7 % случаев.

Результаты

По данным Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, в последние годы отмечен рост заболеваемости злокачественной

лимфомой с локализацией поражения в области головы и шеи. Основной проблемой является несвоевременная постановка диагноза на всех этапах поликлинического и госпитального обследования пациентов. К моменту установления диагноза распространенный процесс выявлен в 39,7 % случаев (в 20,7 % случаев — с поражением костного мозга и в 31,6 % — с лимфоидной генерализацией). Причинами такой ситуации служат незнание онкогематологической патологии практикующими специалистами поликлинического звена общей лечебной сети, отсутствие характерной для лимфомы специфической клинической картины, отличающейся от клинической картины других злокачественных новообразований этой локализации, позднее обращение к врачу. Только 9,2 % пациентов были направлены к онкологу по месту жительства или в научно-консультативное отделение Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом «лимфома», остальным был поставлен диагноз «рак» или «метастазы рака из невыявленного первичного очага». Длительность до установления диагноза в среднем составила 9,6 мес, 36,9 % пациентам окончательный диагноз был поставлен в течение 136 мес.

Пациенты с ЛХ и НХЛ, принявшие участие в нашем исследовании, имели гендерно-возрастные особенности. У 95,4 % больных с ЛХ наблюдалось поражение ЛУ шеи разного уровня, у 9,7 % — симптомы интоксикации, у 9,2 % — формирование экстранодального очага, у 39 % — сочетанное поражение надключичных и медиастинальных ЛУ, у 22 % — генерализованный процесс с вовлечением ЛУ по обе стороны диафрагмы. Клиническая картина НХЛ была более выраженной

в области головы и шеи. У 65,1 % пациентов наблюдались экстранодальные поражения (у 28,5 % из них — без поражения шейных ЛУ), у 16,0 % — симптомы интоксикации при массивном опухолевом поражении, приводящие к ургентным ситуациям. В 46,5 % случаев НХЛ встречалось вовлечение в патологический процесс шейных ЛУ (в 50 % из них — по обе стороны диафрагмы).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о проблемах диагностики лимфом на госпитальном уровне, несмотря на использование современного алгоритма диагностических процедур, главными из которых являются морфологическое исследование биоптата опухоли с последующим иммуногистохимическим или цитогенетическим исследованием. Расхождение результатов гистологического и цитологического исследований наблюдается в 38,7 % случаях, что свидетельствует о необходимости совершенствования методических подходов и технических решений в целях повышения уровня морфологической диагностики. Трудности данной диагностики госпитализированных в клинику пациентов стали причиной выполнения необоснованных хирургических операций (в 23,6 % случаев), а также неадекватного консервативного лечения. Расхождение результатов иммуногистохимического и гистологического исследований наблюдалось в основном в случаях НХЛ (33,1 %), что свидетельствует о необходимости применения иммуногистохимического исследования как уточняющего метода диагностики. Анализ ошибок морфологической диагностики указывает на необходимость более широкого применения молекулярно-генетических методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И., Таболинская Т.Д. Злокачественные лимфомы. В кн.: Опухоли слюнных желез. М.: Практическая медицина, 2009. С. 359–364. [Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. Malignant lymphomas. In: Tumors of the salivary glands. Moscow: Practical Medicine, 2009. Pp. 359–364. (In Russ.)].
2. Гранов А.М., Ильин Н.В. Лимфомы: научно-практ. издание. СПб.: ФГУ «РНЦРХТ», 2010. 272 с. [Granov A.M., Il'in N.V. Limfomy. scientific and practical publication. Saint Petersburg: Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, 2010. 272 p. (In Russ.)].
3. Azarpira N., Ashraf M.J., Khademi B. Non-Hodgkin's lymphoma of the tongue presenting as an ulcerative lesion. Middle East J Cancer 2011;2(3–4):125–8.
4. Cancer: principles and practice of oncology. Ed. by V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. 9th edn. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. Pp. 729–780.
5. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg's S.A. Cancer Principles & Practice of oncology. 11th ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Rong, Sydney, Tokyo, 2019. Available at: <https://www.wolterskluwer.com/en/know/cancer-principles-and-practice-of-oncology>.
6. Derringer G.A., Thompson L.D., Frommelt R.A. et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. Am J Surg Pathol 2000;24(5):623–39. DOI: 10.1097/00000478-200005000-00001.
7. Eisenbud L., Sciubba J., Mir R., Sachs S.A. Oral presentations in non-Hodgkin's lymphoma: a review of thirty-one cases. Part II. Fourteen cases arising in bone. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984;57(3):272–80. DOI: 10.1016/0030-4220(84)90183-x.
8. Dispenza F., Cicero G., Mortellaro G. et al. Primary non-Hodgkins lymphoma of the parotid gland. Braz J Otorhinolaryngol 2011;77(5):639–44. DOI: 10.1590/s1808-86942011000500017.
9. Levine A.M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. Review Semin Oncol 2000;27(4):442–53.
10. Corti M., Villafañe M., Bistmans A. et al. Primary extranodal non-hodgkin lymphoma of the head and neck in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study of 24 patients in a single hospital of infectious diseases in Argentina. Int Arch Otorhinolaryngol 2014;18(3):260–5. DOI: 10.1055/s-0034-1373782.

11. Gupta N., Nijhawan R., Srinivasan R. et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. *Cytojournal* 2005;2:21. DOI: 10.1186/1742-6413-2-21.
12. Paras C.A., Salpin A.P., Veloso J.D. Primary thyroid lymphoma. *Philip J Otolaryngol* 2012;27:38–40.
13. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., Toro J.R. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113(21):5064–73. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184168.
14. Kini R., Saha A., Naik V. Diffuse large B-cell lymphoma of mandible: a case report. *Case Reports Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(9):e421–4.
15. Samanta M., Ratha B., Mallik A.K., Mishra M. Disseminated non-Hodgkin's lymphoma presenting as unilateral parotid gland enlargement with facial nerve palsy. *Med J DY Patil Univ* 2014;7:683–5.
16. Castellano S., Carbone M., Carrozzo M. et al. Onset of oral extranodal large B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a patient with polycythemia vera: a rare presentation. *Case Reports Oral Oncol* 2002;38(6):624–6. DOI: 10.1016/s1368-8375(01)00099-9.
17. Sikorowa L., Meyzowa J.W. Mucoepidermoid tumor. In: *Salivary Gland Tumors*. New York – Oxford. P. 130–146.
18. Bondi R., Carcangiu M.L., Santucci M. Il tumore mucoepidermoide delle ghiandole salivari Mucoepidermoid tumor of the salivary glands. *Arch De Vecchi Anat Patol* 1977;62(1):117–26.
19. Thieblemont C., Mayer A., Dumontet C. et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):105–11. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8156.
20. Thieblemont C., Bastion Y., Berger F. et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1624–30. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.4.1624.
21. Knowles' Neoplastic Hematopathology. Ed. by A. Orazi, K. Foucar, D.M. Knowles, L.M. Weiss. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. Pp. 354–384.
22. Longo F., De Maria G., Esposito P., Califano L. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible. Report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(8):801–3. DOI: 10.1016/j.ijom.2003.12.003.

Вклад авторов

Ф.Ш. Камолова: анализ первичной медицинской документации пациентов, статистическая обработка полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, выполнение операции, наблюдение пациентов;
 П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, анализ публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
 Ю.В. Алымов: экспертная оценка данных, научное консультирование;
 Р.И. Азизян: научное консультирование, анализ и интерпретация данных, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 А.А. Ахундов: анализ и интерпретация данных, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 И.А. Задеренко: научное редактирование, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 М.В. Болотин, Д.К. Стельмах: обработка материала, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 В.И. Сокоротов, В.Т. Циклаури, И.М. Гельфанд: выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 К.Д. Ильяев: выполнение первичных диагностических процедур, выборка первичных пациентов;
 М.Б. Пак, А.В. Игнатова: научное консультирование, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 Ф.М. Аббасбейли, А.Э. Рапортинова, Г.Ш. Бердигыльдзова: выполнение диагностических процедур.

Authors' contributions

F.Sh. Kamolova: analysis of patients medical documentation, statistical analysis, review of publications on the article topic, article writing, surgery, patients monitoring;
 P.A. Zeynalova: development of research design, scientific supervision, review of publications on the article topic, data analysis, scientific article editing;
 Yu.V. Alymov: expert evaluation of data, scientific supervision;
 R.I. Azizyan: scientific supervision, data analysis and interpretation, surgery, patients monitoring;
 A.A. Akhundov: data analysis and interpretation, surgery, patients monitoring;
 I.A. Zaderenko: scientific editing, surgery, patients monitoring;
 M.V. Bolotin, D.K. Stelmakh: data analysis, surgery, patients monitoring;
 V.I. Sokorotov, V.T. Tsiklauri, I.M. Gelfand: surgery, patients monitoring;
 K.D. Il'kaev: primary diagnostic procedures performing, primary patient selection;
 M.B. Pak, A.V. Ignatova: scientific supervision, surgery, patients monitoring;
 F.M. Abbasbeyli, A.E. Raportinova, G.Sh. Berdigylyjova: diagnostic procedures performing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.Ш. Камолова / F.Sh. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-6832-9780>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>
 Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>
 А.А. Ахундов / A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
 И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
 М.В. Болотин / M.V. Bolotin: <https://orcid.org/0000-0001-7534-6565>
 Д.К. Стельмах / D.K. Stelmakh: <https://orcid.org/0000-0002-6178-2777>
 К.Д. Ильяев / K.D. Il'kaev: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5663X>
 В.Т. Циклаури / V.T. Tsiklauri: <https://orcid.org/0000-0002-3090-695X>
 И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
 М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
 А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <http://orcid.org/0000-0002-6796-0968>
 А.Ф. Бацев / A.F. Bacev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

В.И. Сокогуртов / V.I. Sokorutov: <https://orcid.org/0000-0002-4124-2925>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Г.Ш. Бердигыльдзова / G.Sh. Berdigylyjova: <https://orcid.org/0000-0002-0141-6353>

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

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 31.01.2022. **Принята к публикации:** 25.02.2022.

Article submitted: 31.01.2022. **Accepted for publication:** 25.02.2022.

Стремительное клиническое прогрессирование рака полости рта и ротоглотки III–IV стадии после первичного хирургического лечения и трудности оценки эффективности адъювантной лучевой терапии

А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, О.М. Николаева

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

Контакты: Андрей Викторович Карпенко andrei_karpenko@mail.ru

Введение. Хирургический метод с адъювантным лучевым воздействием является общепринятым стандартом лечения местно-распространенного рака полости рта и ротоглотки. В связи с отсутствием масштабных рандомизированных исследований оценка роли послеоперационной лучевой терапии затруднена. Основой для нее чаще всего служат ретроспективные анализы, при этом состоянию пациента и статусу опухолевого процесса между оперативным лечением и плановой инициацией лучевой терапии обычно не уделяется внимания.

Цель исследования – оценка роли послеоперационного облучения в лечении пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и раком ротоглотки III–IV стадии, не ассоциированным с вирусом папилломы человека, с учетом случаев стремительного прогрессирования опухолевого процесса после хирургического этапа терапии.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 260 пациентов с раком полости рта и раком ротоглотки III–IV стадии, не ассоциированным с вирусом папилломы человека, в возрасте от 30 до 82 лет (средний возраст – 56,52 года), прооперированных в 2009–2018 гг. Выделены 2 группы больных. В 1-ю группу вошли 152 пациента, получивших адъювантную лучевую терапию, во 2-ю – 108 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение в мономодальном режиме. Из 22 больных 2-й группы, у которых наблюдалось стремительное клиническое прогрессирование заболевания, препятствующее проведению лучевой терапии, была сформирована группа 2а. Сравнение показателей общей выживаемости по методу Каплана–Майера и локорегионарного контроля проводили для 1-й и 2-й групп (формальный анализ), а также после исключения из последней больных группы 2а, что было связано с предполагаемой невозможностью лучевой терапии повлиять на онкологические результаты лечения пациентов с неблагоприятным течением основного заболевания.

Результаты. Средний срок наблюдения составил 33,2 мес (от 2 до 121 мес). Показатели локорегионарного контроля и общей 5-летней выживаемости в 1-й группе были статистически значимо выше, чем во 2-й группе: 70,4 % против 45,4 % ($p = 0,000$) и 40,2 % против 24,9 % ($p = 0,000$) соответственно, что могло свидетельствовать о значительном преимуществе комбинированного способа лечения. При исключении из 2-й группы 22 пациентов, составлявших группу 2а, разница в обоих показателях онкологической эффективности существенно уменьшилась и составила 70,4 % против 55,8 % для локорегионарного контроля и 40,2 % против 31,3 % для общей 5-летней выживаемости. Данный показатель для обоих параметров был статистически незначимым ($p = 0,067$ и $0,111$ соответственно).

Заключение. Стремительное клиническое прогрессирование заболевания в период между хирургическим лечением и адъювантной лучевой терапией является нередким феноменом, обуславливает крайне неблагоприятный прогноз и является одной из причин отказа от послеоперационного лечения. Формальный ретроспективный анализ роли лучевой терапии после операции без учета факторов, из-за которых она не была проведена, может привести к значительно завышенной оценке эффективности данной терапии в адъювантном режиме.

Ключевые слова: рак полости рта, рак ротоглотки, адъювантная лучевая терапия, прогрессирование заболевания, анализ выживаемости

Для цитирования: Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Николаева О.М. Стремительное клиническое прогрессирование рака полости рта и ротоглотки III–IV стадии после первичного хирургического лечения и трудности оценки эффективности адъювантной лучевой терапии. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):25–32. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-25-32

Rapid clinical progression of stage III–IV oral and oropharyngeal cancer after upfront surgery and difficulty in the assessment of the effectiveness of adjuvant radiotherapy

A.V. Karpenko, R.R. Sibgatullin, A.A. Boyko, O.M. Nikolayeva

Leningrad Regional Clinical Oncologic Dispensary; 37–39 Liteinny Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia

Contacts: Andrey Victorovich Karpenko andrei_karpenko@mail.ru

Introduction. Surgery with adjuvant radiation is the standard for treatment of advanced oral and oropharyngeal cancer. With the absence of randomized trials the assessment of the role of postoperative radiotherapy is difficult. Such assessments are usually based on retrospective analyses, whereas patient and tumor status during the time period between the operation and planned start of radiotherapy is not addressed.

The study objective is to assess the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of stage III–IV oral and oropharyngeal cancer not associated with human papillomavirus with regard to rapid clinical disease progression after upfront surgical treatment.

Materials and methods. The case histories and outpatient records of 260 patients with oral and oropharyngeal cancer of stage III–IV, not associated with human papillomavirus, from 30 to 82 years old (average age – 56.52 years), operated in 2009–2018, were analyzed. Two groups of patients were identified. Group 1 included 152 patients (58 %) irradiated postoperatively and Group 2 consisted of 108 patients (42 %) treated surgically only. 22 patients of Group 2 experienced rapid clinical disease progression, were deemed unsuitable for adjuvant treatment and formed Group 2a. Comparison of the Kaplan–Meier overall survival and locoregional control was made for Group 1 and the entire Group 2 (formal analysis) and after exclusion from the latter patients of Group 2a, based on the hypothesis of inability of radiotherapy to improve oncologic results in patients with such an unfavorable disease course.

Results. Mean follow up was 33.2 months (range 2–121 months). Locoregional control and 5 year overall survival were statistically higher in Group 1: 70.4 % versus 45.4 % ($p = 0.000$) and 40.2 % versus 24.9 % ($p = 0.000$) that may imply a significant advantage of the combined over monomodal approach. After exclusion of Group 2a patients from the analysis both differences considerably narrowed and were 70.4 % versus 55.8 % for locoregional control, 40.2 % versus 31.3 % for overall survival and became statistically insignificant ($p = 0.067$ and 0.111, respectively).

Conclusion. Rapid clinical disease progression in the time frame between surgical treatment and adjuvant radiotherapy is not a rare phenomenon with a very poor prognosis. It can be one of the reasons for postoperative treatment refusal. Formal retrospective analyses of the role of adjuvant treatment without considering causes for its refusal may lead to the overestimation of the combined approach effectiveness.

Key words: oral cancer, oropharyngeal cancer, adjuvant radiotherapy, disease progression, survival analysis

For citation: Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A., Nikolayeva O.M. Rapid clinical progression of stage III–IV oral and oropharyngeal cancer after upfront surgery and difficulty in the assessment of the effectiveness of adjuvant radiotherapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):25–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-25-32

Введение

Хирургический подход является основным в лечении рака полости рта III–IV стадии и рассматривается как один из методов воздействия при раке ротоглотки аналогичных стадий. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям при таких злокачественных новообразованиях применение адъювантной лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии считается обязательным условием улучшения онкологических показателей противоопухолевого лечения.

Регулярно предпринимаются попытки определить преимущества комбинированного лечения перед мономодальным. Исследуются группы пациентов, объединенных по какому-либо специфическому признаку: стадии первичной опухоли (T3) [1], статусу регионарного лимфоколлектора (N1) [2, 3] или наличию периневральной инвазии [4]. Существуют и более общие анализы данных, в том числе выполненные на базе нацио-

нальных раковых регистров, в которые включаются все пациенты с заболеваниями рассматриваемых стадий [5]. Выводы, к которым приходят авторы этих сообщений, часто противоречат друг другу, что в немалой степени определяется низкими с позиции современной доказательной медицины стандартами соответствующих исследований, носящих, как правило, ретроспективный характер. Более того, попытка систематизированного анализа существующих научных данных в отношении рака полости рта привела к парадоксальному выводу об отсутствии преимуществ послеоперационной ЛТ для всех стадий заболевания [6].

Еще одним фактором, препятствующим полноценной сравнительной оценке результатов лечения, является несовершенство существующей системы Tumor, Nodus, Metastasis (TNM), в результате чего в одну группу могут попасть пациенты с совершенно разным прогнозом. Имеют значение и до конца не выясненные

биологические свойства опухоли, которые могут определять различные степени ее агрессивности. В связи с этим в последние десятилетия в основном проводятся исследования различных биомаркеров [7], а анализ клинического течения заболевания отходит на второй план.

Одним из вариантов неблагоприятного течения заболевания является возникновение так называемых ранних рецидивов (или, скорее, процедуров) опухоли, диагностируемых клинически или с помощью различных инструментальных методов в промежутке между операцией и началом адъювантного лечения [8, 9]. Данный редко упоминаемый феномен, несомненно, заслуживает внимания и важен не только с прогностической точки зрения. Выделение этой специфической группы пациентов в определенной степени позволяет по-иному оценить роль адъювантной ЛТ.

Цель исследования — оценка роли послеоперационного облучения в лечении пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и не ассоциированным с вирусом папилломы человека раком ротоглотки III–IV стадии с учетом случаев стремительного прогрессирования опухолевого процесса после хирургического этапа лечения.

Материалы и методы

Были проанализированы истории болезни, база данных поликлинического отделения и регионального канцер-регистра в отношении пациентов с плоскоклеточным раком ротовой полости и p16-отрицательным плоскоклеточным раком ротоглотки III–IV стадий (по TNM 7-го издания), прооперированных с 2009 по 2018 г. на 1-м этапе противоопухолевого лечения. Этим критериям включения в исследование соответствовали 260 пациентов (196 мужчин и 64 женщины): 188 — с раком полости рта и 72 — с p16-отрицательным раком ротоглотки. Возраст больных варьировал от 30 до 82 лет (средний возраст — $56,52 \pm 9,07$ года).

Во всех случаях в объем оперативного вмешательства входили удаление первичной опухоли, шейная лимфодиссекция и устранение послеоперационного дефекта различными методами. Пациентам, вошедшим в исследование, была рекомендована адъювантная ЛТ с одномоментным лекарственным лечением или без него, которая по разным (не всегда известным) причинам была проведена далеко не всем. Таким образом, спонтанно образовались 2 группы больных. В 1-ю группу вошли 152 (58 %) пациента, которые получили необходимый объем адъювантной терапии (55 пациентов с одномоментной химиотерапией), а во 2-ю группу — 108 (42 %) пациентов, перенесших хирургическое лечение в мономодальном режиме.

Клиническая характеристика пациентов обеих групп приведена в табл. 1. Согласно представленным в ней данным когорты пациентов были однородны как по возрастному и гендерному составу, степени

распространенности опухолевого процесса, так и по характеру и объему оперативного вмешательства. В обеих группах преобладали местно-распространенные опухоли (78 % в 1-й группе и 84 % во 2-й группе). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов наблюдалось в 79 и 63 % случаях соответственно. Большая местная распространенность опухолевого поражения обусловила необходимость применения сложных хирургических доступов для большинства пациентов. Так, комбинированный (чрезротовой/чресшейный) доступ был применен в 79 % случаев в 1-й группе и в 80 % случаев — во 2-й группе. Тот или иной вид резекции нижней челюсти использовался в 51 и 60 % случаев соответственно. По той же причине у большинства пациентов послеоперационный дефект устранялся с помощью дополнительных комплексов тканей (в 82 % случаев в 1-й группе и в 86 % — во 2-й группе).

При анализе клинического течения заболевания были идентифицированы 22 пациента 2-й группы (8,5 % от общего числа пациентов), у которых наблюдалось клиническое прогрессирование заболевания, подтвержденное компьютерной томографией (КТ) и/или биопсией опухолевых очагов, в самом начале проведения адъювантной ЛТ (при суммарной очаговой дозе (СОД) 8–20 Гр) или (чаще) до ее инициации. Типы прогрессирования заболевания в данной группе больных представлены в табл. 2.

Необходимо подчеркнуть, что клиническое прогрессирование основного заболевания носило стремительный характер и сопровождалось резким ухудшением общего состояния пациентов, что служило основанием для отказа от проведения ЛТ по радикальной программе. Более того, в подавляющем большинстве случаев (16/22, 73 %) единственным возможным вариантом была признана симптоматическая и поддерживающая терапия, а попытка лекарственного воздействия была предпринята только у 6 пациентов. Особый характер течения заболевания у этих больных, прежде всего в контексте оценки роли адъювантного лечения, обусловил включение данной когорты в отдельную группу 2а.

Сравнение онкологических результатов лечения проводили с помощью определения показателей общей 5-летней выживаемости (по методу Каплана–Майера) и локорегионарного контроля для 1-й и 2-й групп, а также после исключения из последней пациентов группы 2а. Для вычисления показателей выживаемости учитывали дату последнего контакта с пациентом или дату его смерти. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 23.0 для Windows (Чикаго, Иллинойс). Для оценки разницы в параметрах выживаемости был использован логранговый критерий. Точный критерий Фишера применялся для выяснения статистической значимости дискретных величин (локрегионарный контроль).

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

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

Параметр Parameter	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)			
	1-я группа (n = 152) Group 1 (n = 152)	2-я группа (n = 108) Group 2 (n = 108)	Всего Total	Группа 2а (n = 22) Group 2a (n = 22)
Пол: Gender:				
мужской male	110 (72)	86 (80)	196 (75)	18 (82)
женский female	42 (28)	22 (20)	64 (25)	4 (18)
Средний возраст ± стандартное отклонение, лет Mean age ± standard deviation, years	56,87 ± 9,482	56,04 ± 8,544	56,52 ± 9,096	56,64 ± 9,703
Локализация: Site:				
полость рта oral cavity	114 (75)	74 (69)	188 (72)	14 (64)
ротоглотка oropharynx	38 (25)	34 (31)	72 (28)	8 (36)
pT-стадия: pT stage:				
T1–2	34 (22)	17 (16)	51 (20)	6 (27)
T3–4	118 (78)	91 (84)	209 (80)	16 (73)
pN-стадия: pN stage:				
pN0	32 (21)	40 (37)	72 (28)	2 (18)
pN+	120 (79)	68 (63)	188 (72)	20 (82)
p-стадия: p stage:				
III	20 (13)	18 (17)	38 (15)	3 (14)
IV	132 (87)	90 (83)	222 (85)	19 (86)
Доступ: Approach:				
чрезротовой transoral	28 (18)	15 (14)	43 (17)	3 (14)
комбинированный pull-through	120 (79)	86 (80)	206 (79)	18 (82)
ларингэктомия laryngectomy	4 (3)	7 (6)	11 (4)	1 (4)
Мандибулэктомия: Mandibulectomy:				
нет no	74 (49)	43 (40)	117 (45)	7 (32)
краевая marginal	55 (36)	41 (38)	96 (37)	8 (36)
сегментарная segmental	23 (15)	24 (22)	47 (18)	7 (32)
Реконструкция: Reconstruction:				
первичный шов primary suturing	27 (18)	15 (14)	42 (16)	4 (18)
лоскуты flaps	125 (82)	93 (86)	218 (84)	18 (82)
с осевым кровоснабжением with axial blood supply	41	31	72	7
свободные free	84	62	146	11

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от типов стремительного прогрессирования основного заболевания

Table 2. Distribution of patients depending on the types of rapid progression of the underlying disease

Тип прогрессирования Type of progression	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Изолированный местный рецидив Isolated local recurrence	3 (13,9)
Изолированный регионарный рецидив Isolated regional recurrence	8 (36)
Локорегионарный рецидив Locoregional recurrence	8 (36)
Изолированные дистантные метастазы Isolated distant metastases	1 (4,7)
Местный рецидив + дистантные метастазы Local recurrence + distant metastases	1 (4,7)
Регионарный рецидив + дистантные метастазы Regional recurrence + distant metastases	1 (4,7)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	22 (100)

Результаты

При среднем сроке наблюдения 33,2 мес (диапазон от 2 до 121 мес) для всех больных зафиксированы 61 регионарный и 64 местных рецидива заболевания у 104 пациентов. Таким образом, локорегионарный контроль был достигнут в 60 % случаев (у 156 из 260 больных). Общая 5-летняя выживаемость для всей когорты пациентов составила 33,9 %. Показатели локорегионарного контроля и общей 5-летней выживаемости были статистически значимо выше в 1-й группе (с ЛТ), чем во 2-й группе (без ЛТ): 70,4 % против 45,4 % ($p = 0,000$) и 40,2 % против 24,9 % ($p = 0,000$) (рис. 1, табл. 3). При исключении из 2-й группы 22 пациентов, вошедших в группу 2а, разница в обоих показателях онкологической эффективности существенно уменьшилась: 70,4 % против 55,8 % для локорегионарного контроля и 40,2 % против 31,3 % для общей 5-летней выживаемости соответственно (рис. 2, табл. 3). Данная разница для обоих параметров стала статистически незначимой ($p = 0,067$ и $p = 0,111$ соответственно). Смерть от основного заболевания в короткие сроки от момента оперативного лечения была универсальным исходом в группе 2а (средний срок жизни — 5,5 мес; диапазон — 2–11 мес).

Обсуждение

Связь между временем наступления рецидива и прогнозом заболевания была изучена в ряде иссле-

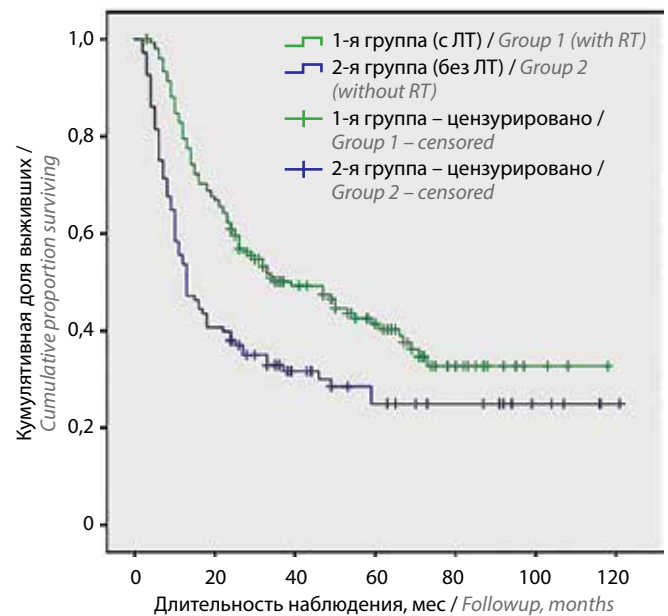


Рис. 1. Кривые Каплана—Майера, отражающие общую выживаемость в 1-й (с лучевой терапией) и 2-й (без лучевой терапии) группах. Различия статистически значимы ($p = 0,000$). ЛТ — лучевая терапия

Fig. 1. Kaplan—Maier overall survival curves for Group 1 (with radiation therapy) and Group 2 (without radiation therapy). The difference was statistically significant ($p = 0.000$). RT — radiation therapy

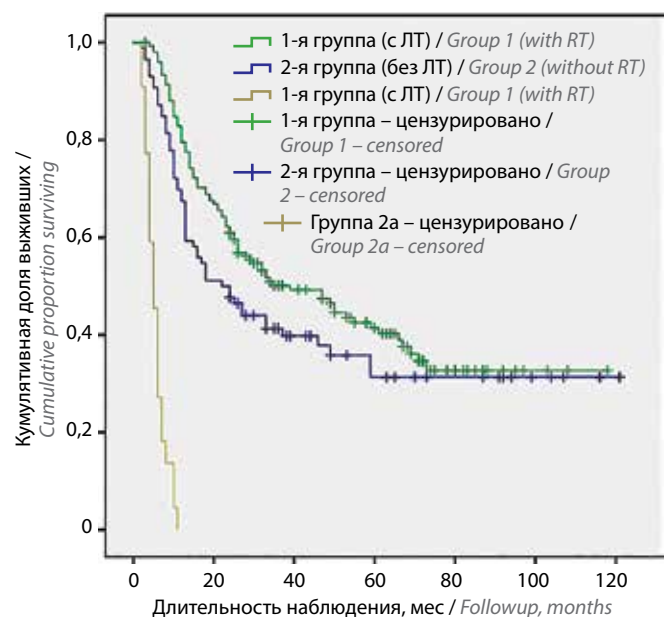


Рис. 2. Кривые Каплана—Майера, отражающие общую выживаемость в 1-й группе (с лучевой терапией) и во 2-й (без лучевой терапии) после исключения пациентов группы 2а. Различия статистически незначимы ($p = 0,111$). ЛТ — лучевая терапия

Fig. 2. Kaplan—Maier overall survival curves for Group 1 (with radiation therapy) and Group 2 (without radiation therapy) after exclusion from the latter patients of Group 2a. The difference was not statistically significant ($p = 0.111$). RT — radiation therapy

дований, в ходе которых выявлено негативное влияние ранних рецидивов. При этом речь шла о пациентах,

Таблица 3. Онкологические результаты

Table 3. Oncologic results

Показатель Parameter	1-я группа (с лучевой терапией) Group 1 (with radiation therapy)	2-я группа (без лучевой терапии) Group 2 (without radiation therapy)	2-я группа без группы 2а Group 2 without Group 2a
Локорегионарный контроль, % Locoregional control, %	70,4	45,4 ($p = 0,000$)	55,8 ($p = 0,067$)
Пятилетняя общая выживаемость, % Five-year year overall survival, %	40,2	24,9 ($p = 0,000$)	31,3 ($p = 0,111$)

прошедших весь курс противоопухолевого лечения [10, 11]. Несколько иная ситуация наблюдалась, когда продолженный рост опухоли выявлялся при проведении диагностических исследований на этапе до инициации послеоперационного курса ЛТ. Данный феномен лишь относительно недавно привлек внимание исследователей, что связано с широким внедрением современных высокоточных методов визуализации опухолей, таких как КТ, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ). А. Hosni и соавт. [9] провели анализ клинического течения заболевания у 601 пациента с раком ротовой полости в период между операцией и послеоперационной ЛТ (через 3–18 нед) и выявили признаки локорегионарного рецидива у 70 (11,6 %) из них. Еще у 18 больных наряду с локорегионарным продолженным ростом были отмечены очаги отдаленного метастазирования. С. Kang и соавт. проанализировали когорту из 136 пациентов, которым перед ЛТ выполняли ПЭТ-КТ. В 26 (19,1 %) случаях были обнаружены признаки прогрессирования заболевания, подтвержденные гистологическим исследованием биопсийного материала у 19 больных [12]. В подавляющем большинстве случаев прогрессирование имело локорегионарный характер.

В связи с быстрым ростом опухолевых очагов представляется оправданным определение такого варианта течения заболевания, как стремительный рецидив [13]. Данный феномен упоминается и в других сообщениях [8, 14]. Анализируя вышеперечисленные работы, нетрудно заметить, что исследователи в ряде случаев неодинаково трактуют понятие стремительного рецидива, по-разному определяют необходимость гистологической верификации подозрительного очага, что иногда вызывает справедливую критику [15]. Интересно отметить, что основные клинические характеристики пациентов группы 2а, степень распространенности у них опухолевого процесса и особенности хирургического этапа лечения были практически такими же, как и во всей исследуемой когорте (см. табл. 1). Это несколько противоречит некоторым исследованиям, в которых местное распространение опухоли, соответствующее категории Т3–4 в противовес категории Т1–2, является мощным прогностическим фактором, который

может способствовать стремительному прогрессированию заболевания [9]. Важное значение придается таким более тонким характеристикам злокачественного новообразования и послеоперационного патоморфологического исследования, как экстранодальное распространение [13, 14], позитивные края резекции [9, 14] и периневральная инвазия [14]. Некоторые из них не учитываются даже в классификации TNM 8-го издания. К сожалению, относительно небольшой размер выборки и низкое качество информации, содержащейся в нашем архиве, не позволяют провести полноценный анализ факторов прогноза в отношении вероятности стремительного прогрессирования злокачественного процесса.

Основная особенность клинического течения заболевания у пациентов группы 2а заключалась в том, что в каждом случае ключевым фактором, заставлявшим начать диагностический поиск, который и приводил к диагностированию продолженного роста опухоли, было серьезное и быстрое ухудшение общего состояния пациента. Последнее делало невозможным проведение адъювантной ЛТ. Во всех остальных работах [8, 9, 12–14] признаки персистенции опухолевого процесса были своего рода случайной находкой при подготовке к инициации послеоперационной ЛТ. Это позволяет предположить, что доля пациентов со стремительным прогрессированием заболевания в нашей группе больных не отражает его реальную частоту и является заниженной.

Стоит отметить, что, как правило, в других исследованиях диагностика перед ЛТ проводилась только тем пациентам, которые по состоянию общего здоровья могли перенести адъювантное лечение. Таким образом, основным критерием включения больных в исследование был факт законченности комбинированного лечения [9, 12, 13]. Например, в исследовании С. Kang и соавт. [12] изначальная когорта пациентов состояла из 152 человек, перенесших оперативное лечение. Однако 11 (7,2 %) из них были исключены из исследования до начала ЛТ по причине серьезного ухудшения общего состояния, что препятствовало проведению 2-го этапа комбинированного лечения. О причинах данного ухудшения и судьбе этих пациентов авторы ничего не сообщают. В остальных работах, как правило, больные,

выбывшие из исследования на этой стадии, не упоминаются.

Вместе с тем вопрос о причинах и реальной частоте незаконченности комбинированного лечения местно-распространенного рака полости рта и ротоглотки является весьма актуальным. В качестве яркой иллюстрации можно привести данные, собранные на национальном уровне в США, — стране, наиболее оснащенной в техническом плане в отношении проведения ЛТ [5]. В период с 2004 по 2013 г. было зарегистрировано 6654 пациента с раком полости рта III–IV стадии. Адьювантная ЛТ проведена только в 64,4 % случаев. О точных причинах отказа от проведения послеоперационного облучения у трети пациентов не сообщается. Быстрому прогрессированию рака полости рта и ротоглотки способствовали факторы, относящиеся к проведенному хирургическому лечению, и факторы, непосредственно связанные с опухолью. К первым относятся недостаточная оценка распространенности опухолевого процесса и неадекватное оперативное вмешательство, зачастую непосредственно связанные между собой, о чем свидетельствует положительный край резекции. В некоторых сообщениях он является статистически значимым фактором, увеличивающим риск стремительного прогрессирования заболевания [9]. По данным других исследований, частота положительного края резекции в группе пациентов со стремительным прогрессированием не отличается от этого показателя во всей когорте больных, подвергнутой анализу [13]. Трудно не согласиться с D. Lee и соавт. [13], которые считают биологическую агрессивность опухоли фактором, предрасполагающим к возможности такого неблагоприятного течения заболевания. Данный вопрос, очевидно, нуждается в специальном рассмотрении. Мы же хотели обратить внимание на роль адьювантной ЛТ в лечении распространенного рака полости рта и ротоглотки в контексте стремительного прогрессирования заболевания, имеющего клинические признаки до инициации облучения.

Во всех исследованиях показано крайне негативное влияние ранних рецидивов опухолей до инициации послеоперационной ЛТ на прогноз заболевания, несмотря на попытки интенсификации противоопухолевого лечения в виде увеличения суммарной очаговой дозы и/или добавления химиотерапевтического воздействия [9, 12, 13]. В качестве примера можно привести данные С. Kang и соавт.: 12 (63 %) из 19 пациентов с верифицированным стремительным прогрессированием заболевания умерли от рака полости рта, при-

чем 10 из них в течение 1 года после окончания лечения (средняя продолжительность жизни составила 5,5 мес) [12]. Это свидетельствует о довольно низкой способности послеоперационного лучевого воздействия контролировать интенсивный продолженный рост опухоли.

Мы же хотели рассмотреть данную проблему в несколько иной плоскости. С формальной точки зрения в анализируемой популяции пациенты со стремительным прогрессированием опухолевого процесса (группа 2а) попали в группу больных, которым не проводилось адьювантное лечение (2-я группа). Однако с учетом временного фактора наступления событий, причинно-следственных связей и банальной логики локорегионарный контроль и продолжительность жизни пациентов в группе 2а являются параметрами, абсолютно не зависящими от факта проведения адьювантной ЛТ. Следовательно, включение этих больных в исследование эффективности данного метода лечения представляется лишенным здравого смысла, а данные о большей эффективности комбинированного подхода к терапии заболевания, которые были получены при формальном анализе (1-я группа против 2-й группы), являются преувеличенными. Этот вывод можно уверенно экстраполировать на все сравнительные анализы эффективности комбинированного подхода к терапии рака ротоглотки и полости рта, выполненные в ретроспективном режиме без учета причин, по которым какой-то части изначальной когорты пациентов не было проведено адьювантное лечение. Это тем более верно, если анализируются большие массивы информации, полученной на популяционном уровне, даже несмотря на попытку выделить группы больных со сравнимыми начальными характеристиками [5].

Заключение

Стремительное прогрессирование плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки является довольно распространенным феноменом, характеризующимся крайне неблагоприятным прогнозом. Реальную частоту подобного течения заболевания и причины, лежащие в его основе, еще предстоит выяснить на более репрезентативном материале с включением большего количества пациентов. В ряде случаев такой вариант развития опухолевого процесса делает невозможным проведение адьювантной ЛТ. Игнорирование этих случаев в ретроспективных анализах онкологической эффективности противоопухолевого лечения приводит к неправильной оценке роли послеоперационного облучения.

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

1. Subramaniam N., Balasubramanian D., Murthy S. et al. Impact of postoperative radiotherapy on survival and locoregional control in node-negative oral cavity tumours classified as T3 using the AJCC Cancer Staging Manual eighth edition. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(2):152–6. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.07.009.
2. Suresh K., Cramer J. Postoperative radiation therapy vs observation for pN1 oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2019;41(12):4136–42. DOI: 10.1002/hed.25958.
3. Weiss B., Anczykowski M., Flach S. et al. Benefit of postoperative radiotherapy for early tumors with single ipsilateral lymph node metastasis. *Laryngoscope* 2020;130(10):E530–8. DOI: 10.1002/lary.28394.
4. Vonk J., Smit K., Roodenburg J. et al. Effect of adjuvant radiotherapy on the local recurrence of oral squamous cell carcinoma with perineural invasion: a systematic review. *Clin Otolaryngol* 2019;44(2):131–7. DOI: 10.1111/coa.13239.
5. Shin J., Yoon J., Shin A., Diaz A. Locoregionally advanced oral cavity cancer: a propensity-score matched analysis on overall survival with emphasis on the impact of adjuvant radiotherapy. *Head Neck* 2018;40(9):1934–46. DOI: 10.1002/hed.25185.
6. Brown J., Shaw R., Bekiroglu F., Rogers S. Systematic review of the current evidence in the use of postoperative radiotherapy for oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50(6):481–9. DOI: 10.1016/j.bjoms.2011.08.014.
7. Hsieh J.H., Wu W.M., Chang K. et al. Review of emerging biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma in the era of immunotherapy and targeted therapy. *Head Neck* 2019;41(S1):19–45. DOI: 10.1002/hed.25932.
8. Kibe Y., Nakamura N., Kuno H. et al. Frequency and predictors of detecting early locoregional recurrence/disease progression of oral squamous cell carcinoma with high-risk factors on imaging tests before postoperative adjuvant radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2019;24(10):1182–9. DOI: 10.1007/s10147-019-01479-x.
9. Hosni A., Huang S., Chiu K. et al. Predictors of early recurrence prior to planned postoperative radiation therapy for oral cavity squamous cell carcinoma and outcomes following salvage intensified radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(2):363–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.013.
10. Liu S., Wong Y., Lin J. et al. Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma after local relapse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(1):112–8. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.07.002.
11. Kernohan M., Clark J., Gao K. et al. Predicting the prognosis of oral squamous cell carcinoma after first recurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(12):1235–9. DOI: 10.1001/archoto.2010.214.
12. Kang C., Lin C., Yang L. et al. Positive clinical impact of an additional PET/CT scan before adjuvant radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2015;56(1):22–30. DOI: 10.2967/jnumed.114.145300.
13. Lee D., Abraham J., Ross E. et al. Rapid recurrence in head and neck cancer: underappreciated problem with poor outcome. *Head Neck* 2021;43(1):212–22. DOI: 10.1002/hed.26479.
14. Dutta P., Riaz N., McBride S. et al. Postoperative PET/CT and target delineation before adjuvant radiotherapy in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(Supl 1):E1285–93. DOI: 10.1002/hed.24213.
15. Iqbal M., Kelly C., Kovarik J., McQueen A. Rapid recurrence in postoperative head and neck cancer: Underappreciated or overcalled problem? *Head Neck* 2021;43(4):1380–1. DOI: 10.1002/hed.26615.

Вклад авторов

А.В. Карпенко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Р.Р. Сибгатуллин: анализ полученных данных;

А.А. Бойко: получение данных для анализа;

О.М. Николаева: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

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

R.R. Sibgatullin: analysis of the obtained data;

A.A. Boyko: obtaining data for analysis;

O.M. Nikolayeva: reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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. 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: 22.11.2021. Принята к публикации: 22.12.2021.

Article submitted: 22.11.2021. Accepted for publication: 22.12.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-33-40



Клинические рекомендации и практическая целесообразность применения 5-аминолевулиновой кислоты с целью интраоперационной визуализации границ злокачественных опухолей полости рта

Ю.В. Алымов¹, А.В. Игнатова^{1,2}, И.С. Романов¹

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

Контакты: Юрий Владимирович Алымов allmedperevod@gmail.com

Введение. Лечение рака полости рта представляет собой важную проблему современной онкологии в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности, достигающей 43 % за 5-летний период с момента постановки диагноза. Частота положительных краев резекции наблюдается в 30 % случаев, что отчасти обуславливает неудовлетворительные результаты терапии данной патологии и способствует поиску методов повышения радикальности хирургического вмешательства на первичном очаге.

Цель исследования – оценить эффективность метода флуоресцентной визуализации с применением 5-аминолевулиновой кислоты для определения радикальности хирургического вмешательства при раке слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. В рамках нашего исследования была проведена оценка эффективности применения 5-аминолевулиновой кислоты для интраоперационного выявления границ плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта ($n = 36$).

Результаты. Разница средних расстояний от края опухоли до линии резекции при сравнении интраоперационных результатов на фоне применения 5-аминолевулиновой кислоты и результатов гистологического исследования составила 0,07 мм (95 % доверительный интервал 2,2905–2,4334) и была статистически незначимой ($p = 0,9519$). Чувствительность метода интраоперационной флуоресцентной визуализации с использованием 5-аминолевулиновой кислоты при диагностике краев резекции составила 100 %, специфичность – 92,3 %, точность – 92,9 %, эффективность – 96,1 %. Оптимальный эффект использования флуоресцентной методики в визуализации границ опухоли был достигнут у пациентов с экзофитной и смешанной формами роста опухоли, ранее не получавших лечения.

Заключение. Метод интраоперационной флуоресцентной визуализации с использованием 5-аминолевулиновой кислоты показал высокую эффективность (96,1 %) и может быть рекомендован для интраоперационной оценки границ опухоли и повышения радикальности хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: 5-аминолевулиновая кислота, плоскоклеточный рак, полость рта, границы опухоли, границы резекции

Для цитирования: Алымов Ю.В., Игнатова А.В., Романов И.С. Клинические рекомендации и практическая целесообразность применения 5-аминолевулиновой кислоты с целью интраоперационной визуализации границ злокачественных опухолей полости рта. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):33–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-33-40

Clinical guidelines and expediency of using 5-aminolevulinic acid for intraoperative visualization of margins of malignant tumors of the oral cavity

Yu. V. Alymov¹, A. V. Ignatova^{1,2}, I. S. Romanov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

Contacts: Yuri Vladimirovich Alymov allmedperevod@gmail.com

Introduction. Treatment of the oral cavity is an important problem of current oncology due to high morbidity and mortality reaching 43 % in 5-year period after diagnosis. Frequency of positive resection margins is 30 % of cases which partially explains unsatisfactory results of therapy of this pathology and promotes investigation of methods increasing radicalness of surgical treatment of the primary lesion.

The study objective is to evaluate the effectiveness of fluorescent visualization with 5-aminolevulinic acid for assessment of radicalness of surgical intervention in cancer of the oral mucosa.

Materials and methods. In the study, evaluation of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid for intraoperative determination of margins of squamous cell carcinoma of the oral mucosa ($n = 36$) was performed.

Results. Comparison of intraoperative results using 5-aminolevulinic acid and results of histological examination showed that the difference in mean distances from the tumor edge to resection margin was 0.07 mm (95 % confidence interval 2.2905–2.4334) and wasn't statistically significant ($p = 0.9519$). Sensitivity of intraoperative fluorescent visualization with 5-aminolevulinic acid in diagnosis of resection margins was 100 %, specificity was 92.3 %, accuracy was 92.9 %, effectiveness was 96.1 %. Optimal effect of the fluorescent technique was achieved in patients with exophytic and mixed types of tumor growth without previous treatment.

Conclusion. Method of intraoperative fluorescent visualization with 5-aminolevulinic acid showed high effectiveness (96.1 %) and can be recommended for intraoperative assessment of tumor margins and increase of radicalness of surgical treatment of cancer of the oral mucosa.

Key words: 5-aminolevulinic acid, squamous cell carcinoma, oral cavity, tumor margins, resection margins

For citation: Alymov Yu.V., Ignatova A.V., Romanov I.S. Clinical guidelines and expediency of using 5-aminolevulinic acid for intraoperative visualization of margins of malignant tumors of the oral cavity. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):33–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-33-40

Введение

Лечение рака полости рта остается актуальной проблемой современной онкологии, что связано с высокими показателями заболеваемости и смертности от данной патологии. В Российской Федерации в 2017 г. было зафиксировано 9287 новых случаев рака полости рта. При этом, согласно данным статистики, несмотря на обширный арсенал методов лечения, около 43 % пациентов умирают в течение 5 лет после постановки диагноза [1–3].

Основным методом лечения пациентов с раком полости рта на 1-м этапе является хирургическое вмешательство, от радикальности которого во многом зависят эффективность адъювантной терапии и прогноз [4]. Тем не менее для определения границ резекции опухоли в полости рта чаще всего используются пальпация и визуальный контроль. Это обуславливает высокую частоту обнаружения положительных краев (в 15–30 % случаев) при плановом гистологическом исследовании [5–7].

Перспективным методом оценки краев резекции при раке полости рта является использование флуоресцентных веществ. В настоящее время фотодинамическая терапия и диагностика применяются при раке кожи, толстой кишки, легкого, мочевого пузыря и головного мозга [8, 9]. Значимое улучшение диагностики злокачественных опухолей полости рта и оценки их границ также наблюдалось при использовании аминоле-

вулиновой кислоты. Так, А. Leunig и соавт. установили, что чувствительность метода флуоресцентной визуализации с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) составляет 99 %, а специфичность – 60 % [10]. По результатам другого исследования, эти показатели были равны 100 и 96,8 % соответственно [11].

В исследовании индийских авторов, посвященном данной проблеме и опубликованном в 2015 г., приняли участие 30 больных раком и 20 пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта [12]. Были выполнены биопсии из края опухоли, видимого в обычном свете и при флуоресценции 5-АЛК. Согласно результатам планового патоморфологического исследования биоптатов зона флуоресценции оказалась больше, чем зона опухоли, видимая невооруженным глазом, в 94 % случаев. Чувствительность метода флуоресцентной визуализации с применением 5-АЛК при диагностике края опухоли составила 95,7 %, специфичность – 100 %, точность – 96 %.

Цель исследования – оценить эффективность метода флуоресцентной визуализации с применением 5-АЛК для определения радикальности хирургического вмешательства при раке слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы

Общая характеристика пациентов и варианты хирургического лечения. В исследовании приняли участие

36 больных раком полости рта cT1–4a стадии, подлежащих хирургическому лечению (20 женщин и 16 мужчин). Возраст пациентов варьировал от 41 до 87 лет. В возрастном интервале от 60 до 87 лет находились 55,5 % больных.

При анализе материала использовалась международная классификация стадий развития раковых опухолей Tumor, Nodus, Metastasis (TNM) 8-го издания в редакции Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Основные характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в табл. 1.

Большинству пациентов, ранее получавших лечение (66,7 %, $n = 6$), проведена неоадьювантная химиотерапия, которая в 83,3 % ($n = 5$) случаев выполнялась под радиохирургическим контролем путем введения препаратов в артериальные сосуды, питающие опухоль.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, принявших участие в исследовании

Table 1. Baseline characteristics of the patients participating in the study

Характеристика Characteristic	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Sex:	
мужчины men	16 (44,5)
женщины women	20 (55,5)
Возраст, лет: Age, years:	58
медиана median	
среднее $\pm$ среднеквадратическое отклонение mean $\pm$ standard deviation	58,2 $\pm$ 11,2
Масса тела, кг: Body weight, kg:	
медиана median	70,5
среднее $\pm$ среднеквадратическое отклонение mean $\pm$ standard deviation	72,6 $\pm$ 13,2
Ранее проведенное лечение: Previous treatment:	
да yes	9 (25)
нет no	27 (75)
Распространенность первичной опухоли по данным клинического обследования (T-стадия): Extent of the primary tumor per clinical examination (T-stage):	
T1	7 (19,4)
T2	14 (39,0)
T3	8 (22,2)
T4a	7 (19,4)

Локализация: Location:	
язык tongue	18 (50)
дно полости рта oral floor	9 (25)
альвеолярный отросток нижней челюсти lower alveolar ridge	5 (13,9)
слизистая оболочка щеки buccal mucosa	3 (8,3)
твердое небо hard palate	1 (2,8)
Характер роста опухоли: Type of tumor growth:	
экзофитный exophytic	10 (27,8)
эндофитный endophytic	11 (30,6)
смешанный mixed	15 (41,6)
Клиническая стадия: Clinical stage:	
I	7 (19,4)
II	10 (27,9)
III	7 (19,4)
IV	12 (33,3)

В 2 (22,2 %) случаях до хирургического вмешательства была проведена лучевая терапия в самостоятельном варианте, а в 1 (11,1 %) — химиолучевая терапия. Повторным пациентам выполнялось рестадирирование заболевания с учетом клинко-инструментальных данных.

В ходе хирургического лечения всем пациентам выполняли операции в области первичной опухоли различных объемов, которые в подавляющем большинстве случаев были дополнены удалением регионарных лимфатических коллекторов ($n = 34$; 94,4 %) и реконструктивно-пластическим компонентом ($n = 20$; 55,5 %).

В качестве реконструктивно-пластического материала в 11 (55 %) случаях были использованы ротационные кожно-жировые и кожно-мышечные лоскуты, в 9 (45 %) случаях — свободные аутогенные трансплантаты на микрососудистых анастомозах.

Особенности применения 5-аминолевулиновой кислоты для оценки границ опухоли. Гидрохлорид 5-АЛК (Аласенс) является предшественником протопорфирина IX в организме человека. Протопорфирин IX специфически флюоресцирует в красном спектре при воздействии на него источников ультрафиолетового излучения в диапазоне 375–480 нм. Он также является предшественником гема, который образуется при воздействии на протопорфирин IX феррохелатазы. В отличие от здоровых клеток, в опухолевых клетках концентрация феррохелатазы снижена, в результате чего накопление 5-АЛК-индуцированного протопорфирина

IX в них происходит в 10–15 раз активнее, чем в здоровой ткани. Это способствует уточнению границ опухоли относительно интактных структур.

Согласно данным о скорости накопления протопорфирина в опухоли, представленным в инструкции по применению 5-АЛК и научной литературе, все пациенты за 3–6 ч до начала удаления первичного опухолевого очага принимали препарат перорально. При этом доза 5-АЛК зависела от массы тела больного. Пациентам с массой тела до 70 кг препарат назначали в дозе 1500 мг, свыше 70 кг — в дозе 3000 мг. В 4 случаях из-за интраоперационных технических особенностей временной интервал от момента введения 5-АЛК до удаления опухоли составил более 6 ч, в 1 случае — менее 3 ч. Распределение пациентов в зависимости от принятых ими доз 5-АЛК и сроков введения препарата до начала оценки краев резекции представлено на рис. 1 и 2.

Таким образом, 5-АЛК в дозах 1500 и 3000 мг получили по 50 % пациентов. Минимальное время от момента введения препарата до начала интраоперационной оценки границ резекции составило 150 мин, максимальное — 540 мин (среднее время — $262,2 \pm 97$ мин; медиана — 215 мин).

Интраоперационно проводилась визуальная и пальпаторная оценка границ опухоли в полости рта в белом свете, после чего выполнялась визуализация границ опухоли в условиях флюоресценции. Для этого в качестве источника света, возбуждающего протопорфирин IX, применяли светодиодный аппарат АФС ООО «Полироник» с длиной световой волны 395 нм, а в качестве светофильтра — защитные очки желтого цвета, пропускающие свет красного спектра (635–704 нм), в котором отмечается флюоресценция протопорфирина. В случае если зона флюоресценции выходила за границы намеченных краев резекции в белом свете, дополнительно выполняли удаление данного участка флюоресценции.

После удаления макропрепарата, включавшего в себя анатомические образования полости рта с опухолью,

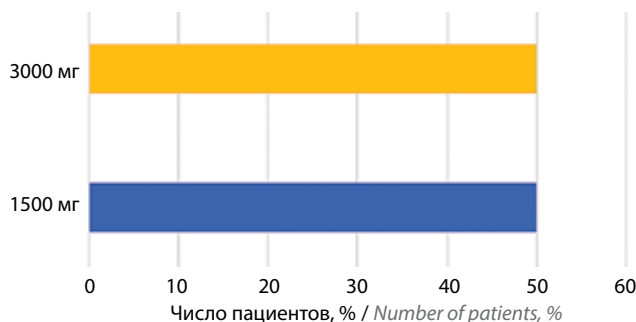


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от принятых ими доз 5-аминолевулиновой кислоты

Fig. 1. Distribution of patients depending on the doses of 5-aminolevulinic acid taken by them

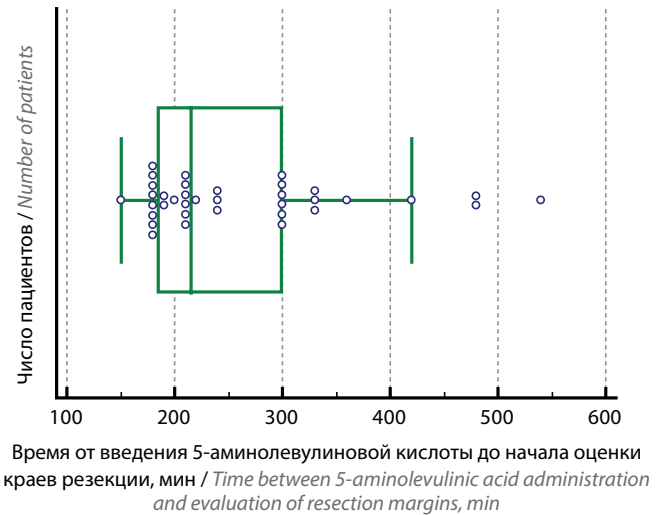


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от сроков введения 5-аминолевулиновой кислоты до начала оценки краев резекции

Fig. 2. Distribution of patients depending on the timing of administration of 5-aminolevulinic acid before the assessment of the edges of resection

проводили его дополнительное исследование в условиях флюоресценции с измерением расстояния от ближайшего края резекции до зоны флюоресценции. Результаты интраоперационной оценки сопоставляли с результатами планового патологоанатомического исследования макропрепарата в качестве референсного контроля.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка материала и расчеты показателей были проведены с помощью программ Microsoft Excel и MedCalc v. 15.8. Статистическую значимость различий средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применяли точный критерий Фишера. Различия считали достоверно значимыми при $p < 0,05$. Для оценки корреляции использовали коэффициент корреляции Пирсона (R).

Информативность флюоресцентной диагностики в оценке границ резекции оценивали по формулам. Для определения чувствительности метода — вероятности положительного результата у больного, характеризующей способность метода выявлять заболевание в тех случаях, когда она действительно имеется, — использовали формулу:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП} : (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где ИП — истинно положительный результат; ЛО — ложноотрицательный результат.

Для оценки специфичности — вероятности отрицательного результата у здорового человека, характеризующей способность метода выявлять отсутствие болезни в тех случаях, когда ее действительно нет, — применяли формулу:

$$\text{специфичность} = \text{ИО} : (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100 \%,$$

где ИО — истинно отрицательный результат; ЛП — ложноположительный результат.

Точность — долю правильных результатов теста — рассчитывали по формуле:

$$\text{точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) : (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100 \%.$$

Для оценки эффективности — параметра, характеризующего возможность методики одновременно правильно определять позитивные пробы как позитивные, а негативные пробы — как негативные, применяли формулу:

$$\text{эффективность} = (\text{чувствительность} + \text{специфичность}) : 2.$$

Результаты

Анализ полученных результатов показал, что флюоресценция в зоне опухоли отсутствовала в 8 случаях. Для выявления факторов, влияющих на наличие/отсутствие флюоресценции в опухоли, проведен однофакторный регрессионный анализ по Коксу (табл. 2).

Согласно полученным результатам отмечена связь наличия/отсутствия флюоресценции с характером

роста опухоли ($p = 0,0177$) и предшествующим лечением ($p = 0,0084$).

Так, флюоресценция 5-АЛК при эндофитной форме роста опухоли отмечалась в 5 (45,5 %) из 11 случаев, при экзофитной — в 10 (100 %) из 10 случаев, при смешанной — в 13 (86,7 %) из 15 случаев (рис. 3). Таким образом, вероятность отсутствия флюоресценции при эндофитной форме роста была в 2,2 раза ниже, чем при экзофитной форме роста ($p = 0,012$), и в 1,9 раза ниже, чем при смешанной форме роста ($p = 0,038$). Статистически значимых различий в частоте флюоресценции 5-АЛК при экзофитной и смешанной формах роста не получено ($p = 0,50$).

Снижение частоты выявления флюоресценции при эндофитной форме роста, когда опухоль распространяется исключительно вглубь тканей, может объясняться низкой проникающей способностью возбуждающего света ультрафиолетового спектра в ткани (не более 1 мм).

Рекомендация 1. Не рекомендуется использовать 5-АЛК для оценки границ резекции опухоли у больных с эндофитной формой опухолевого роста из-за низкой частоты накопления препарата в ткани опухоли.

У больных, получивших неoadъювантное консервативное лечение перед хирургическим вмешательством, флюоресценция ткани опухоли после введения 5-АЛК

Таблица 2. Результаты однофакторного регрессионного анализа по Коксу для флюоресценции препарата в опухоли

Table 2. Results of one-factor Cox regression for drug fluorescence in the tumor

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Доза 5-аминолевулиновой кислоты 5-aminolevulinic acid dose	0,4207	1,04	0,9994–1,0015
Масса тела Body weight	0,6848	1,01	0,9526–1,0766
cT-критерий cT-criterion	0,5693	0,67	0,1705–2,6645
Возраст Age	1,0000	1,00	0,9314–1,0737
Характер роста опухоли (экзофитный, смешанный, эндофитный) Tumor growth type (exophytic, mixed, endophytic)	0,0177	3,4009	1,1105–10,4150
Время от введения препарата до удаления опухоли Time between drug administration and tumor resection	0,3331	1,0046	0,9945–1,0149
Размер опухоли Tumor size	0,0595	0,9470	0,8933–1,0039
Степень дифференцировки (низкая, умеренная, высокая) Differentiation grade (low, moderate, high)	0,7948	1,2675	0,2118–7,5855
Предшествующее лечение (да/нет) Previous treatment (yes/no)	0,0084	0,1000	0,0169–0,5931

Примечание. Жирным начертанием выделены статистически значимые различия.

Note. Statistically significant differences are shown in bold.

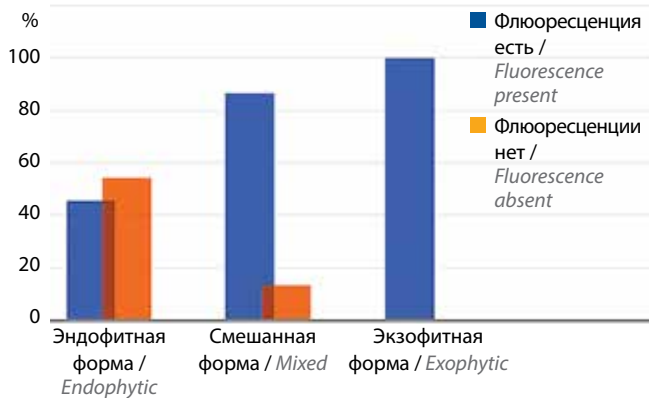


Рис. 3. Вероятность накопления 5-аминолевулиновой кислоты и ее флюоресценции в опухоли в зависимости от формы роста опухоли

Fig. 3. Probability of 5-aminolevulinic acid accumulation and its fluorescence depending on tumor growth type

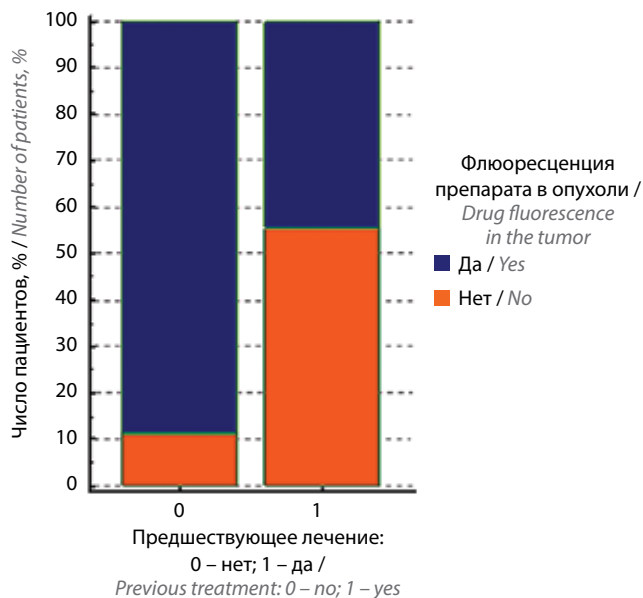


Рис. 4. Вероятность выявления флюоресценции опухоли у первичных пациентов и больных, которым ранее было проведено лечение

Fig. 4. Probability of tumor fluorescence detection in primary patients and patients after previous treatment

отмечалась в 44,4 % случаев (у 4 из 9 пациентов), в то время как у первичных больных — в 88,9 % случаев (у 24 из 27 больных) (рис. 4). Двукратное снижение частоты флюоресценции в группе пациентов с предшествующим лечением, вероятно, объясняется снижением биодоступности 5-АЛК в опухоли вследствие повреждения, гибели, сосудистых реакций и фиброзной консолидации тканей в зоне первичной опухоли на фоне воздействия химиотерапии или лучевой терапии.

Рекомендация 2. Не рекомендуется использовать 5-АЛК для оценки границ опухоли слизистой оболочки полости рта и границ резекции у пациентов, имеющих в анамнезе специализированное лечение, из-за высокого риска неинформативности методики.

Рекомендация 3. В рамках нашего исследования назначалась усредненная доза 5-АЛК (согласно инструкции по ее применению). С учетом полученных результатов, а именно в связи с отсутствием достоверных различий между дозой препарата ($p = 0,4207$), массой тела пациента ($p = 0,6848$) и вероятностью флюоресценции ткани опухоли во время выполнения исследования, оптимальной для оценки краев резекции опухоли слизистой оболочки полости рта можно считать дозировку 5-АЛК 10–30 мг/кг массы тела.

В нашем исследовании также не было выявлено статистически значимых различий вероятности флюоресценции опухоли в зависимости от продолжительности времени от момента введения препарата до начала флюоресцентной диагностики. Наблюдалась лишь тенденция к снижению частоты флюоресценции при увеличении данного временного интервала ($p = 0,3331$).

Рекомендация 4. Согласно данным о фармакокинетике 5-АЛК, приведенным в инструкции, оптимальным для оценки границ опухоли и резекции после приема препарата внутрь следует рассматривать интервал в 3–9 ч. Для определения эффективности методики интраоперационной флюоресцентной диагностики границ резекции были проанализированы ее чувствительность, специфичность и точность. При сравнении результатов этой методики с результатами гистологического исследования положительные результаты наблюдались в 2 случаях, отрицательные — в 24; гипердиагностика зафиксирована в 2 случаях (табл. 5).

Чувствительность метода интраоперационной флюоресцентной визуализации с использованием 5-АЛК при диагностике краев резекции составила 100 %, специфичность — 92,3 %, точность — 92,9 %, эффективность — 96,1 %.

Кроме того, была выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь минимального расстояния до края резекции, определенного по данным флюоресцентного анализа, и этого показателя, полученного по результатам планового гистологического исследования ($R = 0,77$) (рис. 5). Если при использовании метода флюоресцентной визуализации выявлялось увеличение данного расстояния, оно обнаруживалось и в ходе гистологического исследования.

На рис. 6 представлено сопоставление результатов оценки минимального расстояния до ближайшего края резекции, полученных в ходе использования метода интраоперационной флюоресцентной визуализации и патоморфологического анализа. Полное совпадение расстояний наблюдалось в 10 (35,5 %) из 28 случаев. При выполнении флюоресцентной оценки среднее минимальное расстояние до ближайшего края резекции было больше, чем при гистологическом исследовании (7,42 мм против 7,35 мм). Различие в средних расстояниях, определенных двумя методами, составило 0,07 мм (95 % ДИ 2,2905–2,4334) и было статистически незначимым ($p = 0,9519$).

Таблица 5. Результаты сравнения данных флюоресцентной диагностики краев резекции и планового гистологического исследования удаленных тканей

Table 5. Results of comparison of resection margins fluorescent diagnosis and histological examination of resected tissues

Край резекции Resection margin	Истинно положительный результат True positive result	Истинно отрицательный результат True negative result	Ложноположительный результат False positive result	Ложноотрицательный результат False negative result
Положительный (n = 4) Positive (n = 4)	2	—	2	—
Отрицательный (n = 24) Negative (n = 24)	—	24	—	—
Всего Total	2	24	2	0

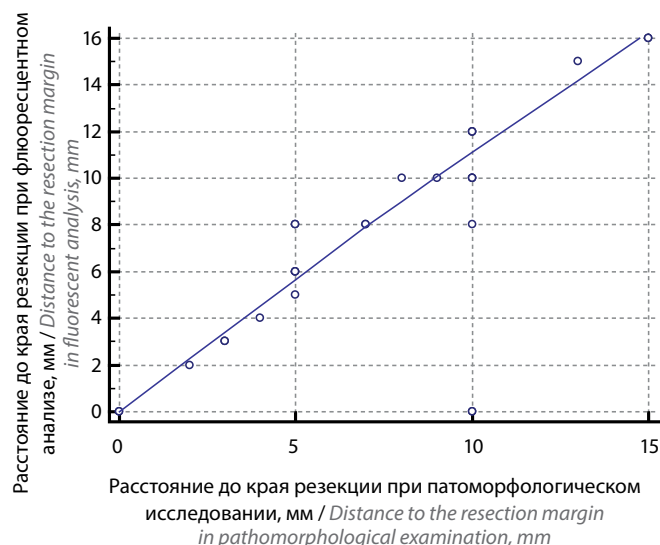


Рис. 5. Корреляционная связь расстояния от опухоли до края резекции, определенного с помощью метода флюоресцентной визуализации и в ходе гистологического исследования

Fig. 5. Correlation between distance from the tumor to the resection margin estimated using fluorescent visualization and histological examination

Результаты корреляционного анализа и сопоставления данных гистологического исследования и флюоресцентной диагностики свидетельствуют о высокой эффективности исследуемой методики в интраоперационной оценке границ резекции опухоли.

Заключение

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта является агрессивным заболеванием, требующим радикального хирургического лечения, в связи с чем большое значение имеет поиск методов объективной интраоперационной диагностики границ опухоли. Одним из таких методов является флюоресцентная визуализация с применением 5-АЛК, основанная на значительно более активном по сравнению со здоровой

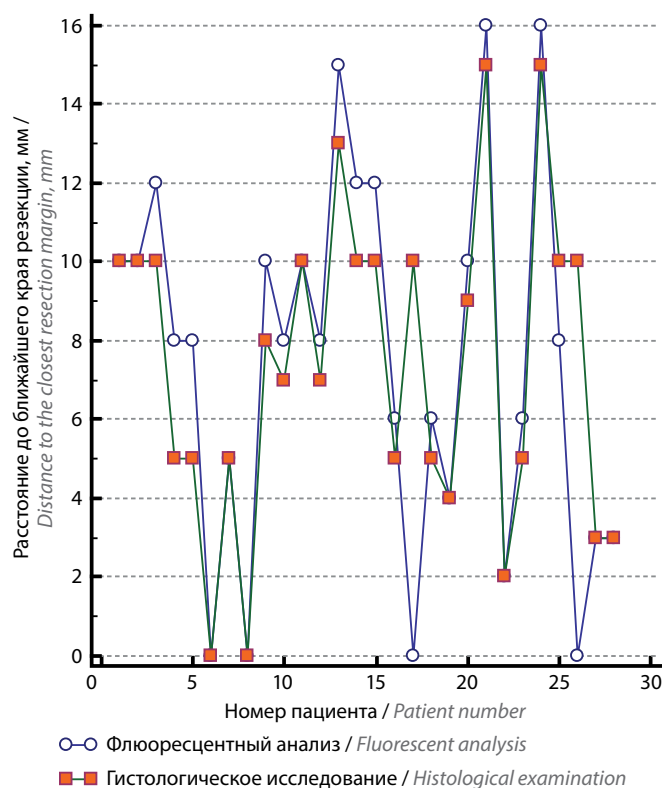


Рис. 6. Сопоставление результатов определения минимального расстояния от края опухоли до края резекции, полученных в ходе флюоресцентного анализа и гистологического исследования

Fig. 6. Comparison of the results of evaluation of the minimal distance from the tumor margin to the resection margin obtained using fluorescent analysis and histological examination

тканью накоплению 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX в опухолевых клетках.

Согласно результатам нашего исследования, методика показала высокую эффективность (96,1 %) и может быть рекомендована для интраоперационной оценки границ опухоли и повышения радикальности хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта.

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 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrov. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.)].
2. Kim M.Y., Kim C.S., Lee S.H. et al. A clinicostatistical analysis of oral cancer patients for recent 8 years. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2007;33:660–8.
3. Lee J.W., Kim J.W., Kim C.S. A clinic-statistical study on cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2008;34:594–601.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers. 2022. Version 1. Доступно по: <https://www.nccn.org>.
5. Woolgar J.A., Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol* 2005;41(10): 1034–43. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.06.008.
6. McMahon J., O'Brien C.J., Pathak I. et al. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41(4):224–31. DOI: 10.1016/s0266-4356(03)00119-0.
7. Ravasz L.A., Slootweg P.J., Hordijk G.J. et al. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Cranio-maxillofac Surg* 1991;19(7):314–8. DOI: 10.1016/s1010-5182(05)80339-7.
8. Филоненко Е.В. История развития флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии и их возможности в онкологии. *Российский химический журнал* 2013;LVII(2). [Filonenko E.V. History of the development of fluorescent diagnostics and photodynamic therapy and their possibilities in oncology. *Rossiiskij himicheskij zhurnal* = Russian Chemical Journal 2013;LVII(2). (In Russ.)].
9. Потапов А.А., Горайнов С.А., Охлопков В.А. и др. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2015;79(5):91–101. [Potapov A.A., Goriainov S.A., Okhlopov V.A. et al. Clinical guidelines for the use of intraoperative fluorescence diagnosis in brain tumor surgery. *Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko* = Questions of N.N. Burdenko Neurosurgery 2015;79(5):91–101. (In Russ., In Engl.)]. DOI: 10.17116/neiro201579591-101.
10. Leunig A., Betz C.S., Mehlmann M. et al. Detection of squamous cell carcinoma of the oral cavity by imaging 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin ix fluorescence. *Laryngoscope* 2000;110(1):78–83. DOI: 10.1097/00005537-200001000-00015.
11. Вакуловская Е.Г., Стратонников А.А. Флуоресцентная диагностика с фотосенсибилизатором Аласенс у больных раком слизистой оболочки полости рта. *Российский биотерапевтический журнал* 2005;4(4):109–13. [Vakulovskaya E.G., Stratonnikov A.A. Fluorescent diagnostics with photosensitizer Alasens in patients with cancer of the oral mucosa. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal* = Russian Biotherapeutic Journal 2005;4(4):109–13. (In Russ.)].
12. Ramachandra M., Mohiyuddin S.M.A., Suresh T.N. et al. Evaluating usefulness of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence to guide biopsy of oral cancers and premalignant lesions. *Int J Head Neck Surg* 2015;6(2):64–8.

Вклад авторов

Ю.В. Алымов: написание текста статьи, статистическая обработка данных;
И.С. Романов: сбор материала для исследования, научное редактирование;
А.В. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

Yu.V. Alymov: article writing, statistical data processing;
I.S. Romanov: collecting material for research, scientific editing;
A.V. Ignatova: review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>
И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании ООО «ИнМед Маркет».

Financing. The work was carried out with the support of InMed Market LLC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Society of Head and Neck Tumor Specialists.

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

Статья поступила: 19.01.2022. Принята к публикации: 14.02.2022.

Article submitted: 19.01.2022. Accepted for publication: 14.02.2022.

Стратегия выбора метода реконструкции при комбинированных дефектах средней зоны лица у пациентов со злокачественными опухолями

М.В. Болотин¹, А.М. Мудунов², В.Ю. Соболевский¹, В.И. Соколутов¹

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

²Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, Московская область, Одинцовский р-н, 143081 д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

Контакты: Михаил Викторович Болотин bolotin1980@mail.ru

Введение. Злокачественные опухоли средней зоны лица приводят к комбинированному поражению мягких тканей лица (верхней губы, щечной, скуловой областей), верхней челюсти, твердого и мягкого неба, ретромолярной области, орбиты, назоэтмоидального комплекса. Это одна из наиболее сложных локализаций с точки зрения как возможности выполнения радикального оперативного вмешательства, так и реконструкции. Целью реконструктивного этапа хирургического вмешательства является не только устранение косметической деформации, но и восстановление таких жизненно важных функций, как дыхание, глотание, речеобразование и бинокулярное зрение. До настоящего времени не разработана стратегия выбора метода реконструкции комбинированных дефектов средней зоны лица, не определены сроки реабилитации, нет сравнительного анализа имеющихся методов.

Цель исследования – улучшение функциональных и эстетических результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями верхней челюсти и средней зоны лица.

Материалы и методы. За период с 2014 по 2020 г. в отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России 80 пациентам выполнена микрохирургическая реконструкция после резекций верхней челюсти и средней зоны лица. Наиболее часто (у 25 (31 %) пациентов) первичный опухолевый процесс локализовался в области слизистой гайморовой пазухи, несколько реже – в твердом небе (у 16 (20 %) пациентов), мягком небе – (у 11 (14 %) пациентов), слизистой ретромолярной области (у 13 (16 %) пациентов). Поражение слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти наблюдалось в 3 (3 %) случаях, полости носа и клеток решетчатого лабиринта – в 4 (5 %), слизистой лобной пазухи – в 5 (6 %), кожи щеки и нижнего века – в 3 (3 %).

Мы выделили 4 основных типа оперативных вмешательств. Тип I – комбинированные нижние резекции верхней челюсти и слизистой ретромолярной области, мягкого неба, боковой стенки ротоглотки (у 47 (60 %) пациентов). Тип II – тотальная максиллэктомия (резекция всех стенок верхней челюсти, включая нижнеглазничную) (у 12 (15 %) пациентов). В 5 (42 %) случаях резекция носила комбинированный характер и включала в себя, кроме верхней челюсти, кожу щечной и скуловой областей. Тип III – комбинированные парциальные резекции верхней челюсти (в 13 (17 %) случаев). В 9 (69 %) наблюдениях в блок удаляемых тканей включали фрагмент кожи щечной области, спинки носа и нижнего века. Тип IV – орбитомаксиллярная резекция с экзентерацией орбиты (у 6 (8 %) пациентов), включающая экзентерацию орбиты, клеток решетчатого лабиринта, резекцию лобной кости, медиальной стенки орбиты, фрагмента твердой мозговой оболочки (в 4 (67 %) случаях), кожи лобной, щечной, скуловой областей, верхнего и нижнего века.

Для реконструкции образовавшихся после резекции дефектов у 80 пациентов было использовано 82 свободных аутоотрансплантата. В 76 (93 %) случаях выполнены одномоментная резекция первичного очага и устранение образовавшегося дефекта, в 6 (7 %) – отсроченная реконструкция по поводу рубцовой деформации после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения.

Результаты. В случаях хирургических вмешательств типа I при ограниченных дефектах во всех случаях применения лучевого кожно-фасциального лоскута были получены отличные функциональные и эстетические результаты. При субтотальных и тотальных дефектах твердого неба и альвеолярного края верхней челюсти наилучшие эстетические (отличные – у 5–46 % больных, удовлетворительные – у 3–27 %) и функциональные (отличное качество речи у 8 пациентов) результаты получены при использовании ревааскуляризованного угла лопатки. В случаях оперативных вмешательств типа II у 6 (55 %) пациентов получены отличные эстетические результаты. Во всех наблюдениях для реконструкции дефекта использовали химерный аутоканевый комплекс с включением угла лопатки

и фрагмента зубчатой мышцы. В случаях операций типа III при ограниченных дефектах у 5 (71 %) больных получены отличные, у 2 (29 %) – удовлетворительные эстетические результаты. У всех пациентов для реконструкции дефектов использован лучевой кожно-фасциальный лоскут. При половинных дефектах верхней челюсти у всех больных после реконструкции с использованием переднебокового лоскута бедра и торакодорзального лоскута (у 4 (80 %) пациентов) получены удовлетворительные эстетические результаты. В случаях хирургических вмешательств типа IV у всех больных получены удовлетворительные эстетические результаты.

Заключение. При планировании оперативного вмешательства необходимо проводить предоперационное компьютерное 3D-моделирование. Это позволяет определить характер и объем дефекта, спланировать метод реконструкции, выполнить моделирование требуемой геометрии трансплантата, изготовить шаблон для забора трансплантата необходимой площади и объема, рассчитать положение и количество крепежных элементов, а в случае необходимости изготовить индивидуальный сетчатый имплантат нижнеглазничной стенки.

Ключевые слова: микрохирургия, верхняя челюсть, средняя зона лица, лоскут с включением угла лопатки, онкология

Для цитирования: Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.Ю., В.И. Сокоротов. Стратегия выбора метода реконструкции при комбинированных дефектах средней зоны лица у пациентов со злокачественными опухолями. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):41–54. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-41-54

Algorithm of reconstruction combined midface defects after resection malignant tumors

M. V. Bolotin¹, A. M. Mudunov², V. Yu. Sobolevsky¹, V. I. Sokorotov¹

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dst., Moscow Region 143081, Russia

Contacts: Mikhail Viktorovich Bolotin bolotin1980@mail.ru

Introduction. Surgical treatment of malignant tumors of maxilla and midface results to a combined defects of the soft tissues of the face (upper lip, buccal, zygomatic regions), upper jaw, hard and soft palate, retromolar region, orbit, nasomaxillary complex. This is one of the most difficult localizations in terms of both the possibility of performing radical surgery and reconstruction. The purpose of reconstruction is not only the elimination of cosmetic deformity, but also the restoration of such vital functions as breathing, swallowing, speech and binocular vision. Till that time, no algorithm has been developed for choosing a method for the reconstruction and there is no comparative analysis of the available methods.

The study objective is to improve the functional and aesthetic results of treatment patients with malignant tumors of the upper jaw and midface.

Materials and methods. For the period from 2014 to 2020 in the Department of Head and Neck Tumors of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia microsurgical reconstruction after resections of the upper jaw and midface was performed in 80 patients. Most often (25 (31 %) patients) the primary tumor was localized in the maxillary sinus, then hard palate (16 (20 %) patients), soft palate (11 (14 %) patients), retromolar trigone (13 (16 %) patients). Primary location at alveolar process of the upper jaw was in 3 (3 %) cases, nasal cavity and cells of the ethmoid labyrinth – in 4 (5 %), frontal sinus – in 5 (6 %), the skin of the cheek and lower eyelid – in 3 (3 %) patients. We defined 4 main types of resection. Type I – combined lower resections of the maxilla and mucosa of the retromolar region, soft palate, lateral wall of the oropharynx (47 (60 %) patients). Type II – total radical maxillectomy (resection of all walls of the upper jaw, including orbital wall) (12 (15 %) patients). In 5 (42 %) cases, the resection was combined and included, in addition to the upper jaw, the skin of the buccal and zygomatic regions. Type III – combined partial resections of the upper jaw (13 (17 %) cases). In 9 (69 %) cases, the block of tissues to be removed included a fragment of the skin of the buccal region, part of the external nose, and lower eyelid. Type IV – orbitomaxillary resection with orbital exenteration (6 (8 %) patients), including exenteration of the orbit, cells of the ethmoid labyrinth, resection of the frontal bone, medial wall of the orbit, a fragment of the dura mater (4 (67 %) cases), skin of frontal, buccal, zygomatic areas, upper and lower eyelids. For reconstruction of defects in 80 patients we used 82 free flaps. In 76 (93 %) cases, simultaneous resections of the primary lesion and reconstructions were performed, in 6 (7 %) cases, delayed reconstruction after previously performed combined or complex treatment were performed.

Results. In type I resection with limited defects excellent functional and aesthetic results were obtained in all cases of using a radial fasciocutaneous free flap. In case of subtotal and total defects of the hard palate and the alveolar margin of the upper jaw, the best aesthetic (excellent in 5–46 % of patients, satisfactory in 3–27 %) and functional (excellent speech quality in 8 patients) results were obtained with use free scapula tip flap. In type II resections excellent aesthetic results were obtained in 6 (55 %) patients. In all cases, a chimeric free flap consists of tip of the scapula, fragment of serratus muscle and skin of parascapular region was used. In type III resections in patients with limited defects, 5 (71 %) had excellent aesthetic results, and 2 (29 %) had satisfactory aesthetic results. In all cases a radial free flap was used. In case of half defects of the upper jaw anterior-lateral thigh flap and thoracodorsal free flap was

used. In all cases satisfactory aesthetic result was obtained. In type IV resections satisfactory aesthetic results were obtained in all patients.

Conclusion. Preoperative computer 3D modeling is necessary in planning of reconstruction. This allows to determining the type and volume of the defect, plan optimal method of reconstruction, model the required flap geometry, making a template for harvesting flap, calculating the position and number of titanium plates for fixation, and, if necessary, print an individual mesh of the infraorbital wall.

Key words: microsurgery, maxilla, midface, scapular angle flap, oncology

For citation: Bolotin M.V., Mudunov A.M., Sobolevsky V.Yu., Sokorutov V.I. Algorithm of reconstruction combined midface defects after resection malignant tumors. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):41–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-41-54

Введение

Злокачественные опухоли средней зоны лица характеризуются комбинированным поражением мягких тканей лица (верхней губы, щечной, скуловой областей), верхней челюсти, орбиты, назотомидального комплекса и представлены широким спектром нозологических форм, среди которых плоскоклеточный рак, злокачественные опухоли из малых слюнных желез (мукоэпидермоидный рак, аденокистозный рак, протоковая аденокарцинома), хондросаркома, остеосаркома, эстезионеуробластома и др. Это одна из наиболее сложных локализаций с точки зрения как возможности выполнения радикального оперативного вмешательства, так и реконструкции дефектов. Ситуация осложняется тем, что более 50 % пациентов на момент постановки диагноза имеют местно-распространенный процесс (категории Т3–4), требующий выполнения обширных комбинированных резекций [1].

Целью реконструктивного этапа хирургического вмешательства является не только устранение косметической деформации, но и восстановление таких жизненно важных функций, как дыхание, глотание, речевобразование, бинокулярное зрение. При выборе метода реконструкции необходимо принимать во внимание характер имеющегося дефекта, общий соматический статус и желание пациента, онкологический прогноз. Микрохирургическая аутотрансплантация комплексов тканей позволяет избежать многоэтапности традиционных методов лечения, выполнять одновременную реконструкцию сложных комбинированных дефектов с восстановлением опорных (кость) и покровных (кожа, слизистая) тканей, сокращает продолжительность терапии. Использование одномоментных реконструктивных операций способствует расширению показаний к хирургическому вмешательству у больных с первичными опухолями и рецидивами, ранее считавшихся неоперабельными вследствие местной распространенности патологического процесса. Применение современных компьютерных технологий предоперационного 3D-моделирования дает возможность определить характер дефекта, выбрать наилучший метод реконструкции, точно восстановить геометрию резецированных структур. Технологии 3D-печати — ком-

пьютерное моделирование (computer-aided design, CAD) и компьютерное изготовление (computer-aided manufactur, CAM) — позволяют создавать индивидуальные титановые имплантаты.

В отечественной и зарубежной литературе описывается много случаев применения свободных лоскутов (лучевого [1–8], с включением прямых мышц живота [9–11], малоберцового [12–17], лопаточного [18–27], подвздошного гребня [28, 30], переднебокового лоскута бедра (anterolateral thigh flap, ALTF)) для реконструкции верхней челюсти и средней зоны лица.

При планировании реконструкции в первую очередь необходимо оценить протяженность резекции верхней челюсти, затем — окружающих мягких тканей, кожи, слизистой щеки, твердого неба. Отдельно следует проанализировать состояние таких функционально значимых структур, как твердое небо, верхняя губа, комиссура полости рта, веки. Наиболее важными с точки зрения реконструкции дефектов являются верхняя (дно орбиты), передняя и нижняя (твердое небо) стенки верхней челюсти. Восстановление верхней стенки необходимо для поддержания глазного яблока в правильном положении и сохранения бинокулярного зрения, передней стенки — для создания опоры мягких тканей средней зоны лица с целью предотвращения их западения и развития в дальнейшем рубцовой деформации, альвеолярного отростка — для последующей установки зубных имплантатов.

Для восстановления данных структур необходимо использовать лоскуты, содержащие реваскуляризованную кость. Дефекты покровных тканей, щеки, твердого неба могут быть реконструированы за счет кожного или мышечного компонентов лоскута. Пространство между восстановленной передней, верхней и нижней стенками верхней челюсти может быть также заполнено мягкотканым компонентом лоскута. Одним из важных моментов при планировании микрохирургической реконструкции средней зоны лица является большое расстояние от зоны дефекта до донорских сосудов на шее. Идеальный лоскут должен иметь сосудистую ножку длиной 10–13 см для свободного формирования микрохирургических анастомозов без использования венозной вставки.

До настоящего времени не разработана стратегия выбора метода реконструкции комбинированных дефектов средней зоны лица, не определены сроки реабилитации, нет сравнительного анализа имеющихся методов.

Цель исследования — улучшение функциональных и эстетических результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями верхней челюсти и средней зоны лица.

Материалы и методы

За период с 2014 по 2020 г. в отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России 80 пациентам выполнена микрохирургическая реконструкция после резекций верхней челюсти и средней зоны лица. Злокачественные опухоли диагностированы у 70 (87 %) больных, доброкачественные — у 4 (5 %). В 6 (8 %) случаях проведены операции по поводу рубцовой деформации средней зоны лица после ранее проведенного хирургического или комбинированного лечения злокачественной опухоли.

Среди злокачественных новообразований наиболее часто — в 48 (59 %) случаях — встречался плоскоклеточный рак. Опухоли из малых слюнных желез наблюдались в 19 (24 %) случаях (в 15 случаях выявлен аденокистозный рак, в 3 — мукоэпидермоидный рак, в 1 — рак из плеоморфной аденомы), базальноклеточный рак кожи лица — в 2 (3 %), меланома — в 2 (3 %), синовиальная саркома — в 1 (1 %), дерматофибросаркома — в 1 (1 %), хондросаркома — в 1 (1 %), эстезионеуробластома — в 1 (1 %). Наиболее часто (у 25 (31 %) пациентов) первичный опухолевый процесс локализовался в области слизистой гайморовой пазухи, несколько реже — в твердом небе (у 16 (20 %) пациентов), мягком небе (у 11 (14 %) пациентов), слизистой ретромолярной области (у 13 (16 %) пациентов). Поражение слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти наблюдалось у 3 (3 %) больных, полости носа и клеток решетчатого лабиринта — у 4 (5 %), слизистой лобной пазухи — у 5 (6 %), поражение кожи щеки и нижнего века — у 3 (3 %).

Большинство больных ($n = 27$; 34 %) прооперированы по поводу рецидива после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения. На момент оперативного вмешательства локализованный процесс категории T1–2 имели 22 (28 %) пациента (T1 — в 5 случаях, T2 — в 17). Местно-распространенный процесс стадии T3–4 наблюдался у 20 (25 %) больных (T3 — в 10, T4 — в 10). По поводу рубцовой деформации средней зоны лица после предыдущего оперативного вмешательства прооперированы 6 (8 %) пациентов.

Планирование метода реконструкции в нашей работе, в отличие от большинства предложенных в на-

стоящее время алгоритмов, осуществлялось не с позиции оценки образующегося после удаления опухоли дефекта, а с учетом объема планируемой резекции (количества соседних анатомических структур), которая определяется распространенностью опухолевого процесса. Данный подход, на наш взгляд, выглядит более логичным с онкологической точки зрения. В первую очередь необходимо оценить объем резекции верхней челюсти как ключевой опорной структуры средней зоны лица. Далее проводится оценка объема резекции окружающих мягких тканей — кожи, слизистой, мягкого неба и таких критических структур, как веки, коммиссура рта, нос.

Для определения оптимального метода реконструкции мы выполнили предоперационное компьютерное 3D-моделирование и определили площадь, объем и геометрию дефектов, образующихся после удаления первичной опухоли. Расчет проводился в среде программного обеспечения Mimics v 12.0 (Materialise; Leuven, Belgium). Анализ были подвергнуты данные компьютерной томографии (КТ) верхней челюсти и средней зоны лица 67 пациентов, включенных в исследование. Основным требованием к КТ была величина шага среза не более 1–1,5 мм. Выполнялось 3D-моделирование с выделением костных структур лицевого скелета. В зависимости от типа резекции рассчитывали ее площадь и/или объем. Далее выполняли 3D-моделирование структуры, геометрии трансплантата и крепежных отверстий.

Мы выделили 4 основных типа оперативных вмешательств.

Оперативные вмешательства типа I. Данные операции предполагают комбинированные нижние резекции верхней челюсти и слизистой ретромолярной области, мягкого неба, боковой стенки ротоглотки. Они проведены 47 (60 %) пациентам. Дефекты имеют горизонтальный характер с небольшим вертикальным компонентом. Основными задачами реконструкции являются устранение ороназального соустья и восстановление альвеолярного отростка верхней челюсти.

В зависимости от площади и локализации дефекты были разделены на 2 группы:

- 1) ограниченные дефекты альвеолярного отростка и/или твердого неба (34 (72 %) случая). Площадь дефекта варьировала от 5,8 до 8,8 см² и составила 5–40 % от общей площади твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти (рис. 1). Для реконструкции в 32 (94 %) случаях использован лучевой кожно-фасциальный лоскут, в 2 (6 %) — кожно-мышечный ALTF;
- 2) субтотальные и тотальные дефекты твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти (13 (28 %) случаев). Площадь дефекта варьировала от 19,5 до 33 см² и составила 61–100 % от общей площади твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти (рис. 2). В 3 (23 %) случаях для реконструкции

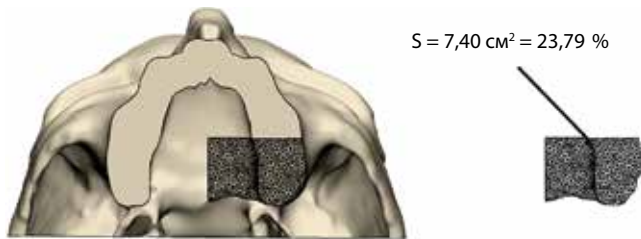


Рис. 1. Ограниченный дефект твердого неба, площадь которого составляет 23,79 % площади твердого неба. S — площадь дефекта

Fig. 1. Limited defect of the hard palate with area comprising 23.79 % of the total hard palate area. S — defect area

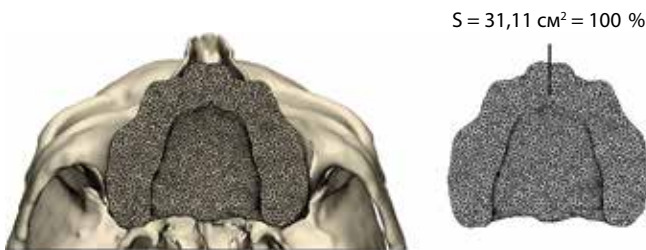


Рис. 2. Тотальный дефект твердого неба, полностью занимающий площадь твердого неба. S — площадь дефекта

Fig. 2. Total defect of the hard palate with area, completely occupying the area of the hard palate. S — defect area

использован малоберцовый трансплантат, в 1 (8 %) — кожно-мышечный ALTF, в 9 (69 %) — ревазуляризованный угол лопатки. При реконструкции с помощью угла лопатки последний располагался горизонтально таким образом, чтобы из его угла и латерального края выполнить реконструкцию альвеолярного отростка верхней челюсти, а из его

тела — твердое небо. Фиксацию к опилам скуловых костей с обеих сторон осуществляли с помощью минипластин (рис. 3).

Оперативные вмешательства типа II. К таким операциям относится тотальная максиллэктомия (резекция всех стенок верхней челюсти, включая нижнеглазничную). Данные хирургические вмешательства проведены 12 (15 %) пациентам. В 5 (42 %) случаях резекция носила комбинированный характер и включала в себя, кроме верхней челюсти, кожу щечной и скуловой областей. Операцию выполняли классическим способом из доступа по Веберу—Фергюссону.

Для реконструкции подобных дефектов в 2 случаях использован кожно-мышечный ALTF, в 10 случаях — оригинальная методика с применением костно-мышечно-кожного химерного аутоканевого комплекса с включением угла лопатки, фрагмента зубчатой мышцы и кожи окололопаточной области. Последний моделировали согласно предварительно изготовленному шаблону и располагали вертикально таким образом, чтобы наиболее толстый, латеральный край мог быть применен для реконструкции резецированного альвеолярного отростка верхней челюсти, а медиальный — для восстановления латеральной стенки полости носа (рис. 4). Индивидуальный имплантат нижнеглазничной стенки располагался по верхнему краю лопатки с фиксацией непосредственно к ауто трансплантату, скуловой и носовой костям. Сверху его укрывали фрагментом подосной мышцы. Дополнительно лопаточный ауто трансплантат фиксировали в нижней части в области угла к опилу альвеолярного края резецированной верхней челюсти с помощью титановой минипластины.

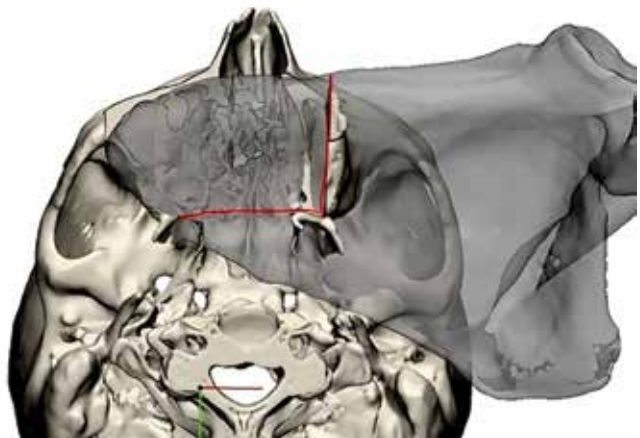
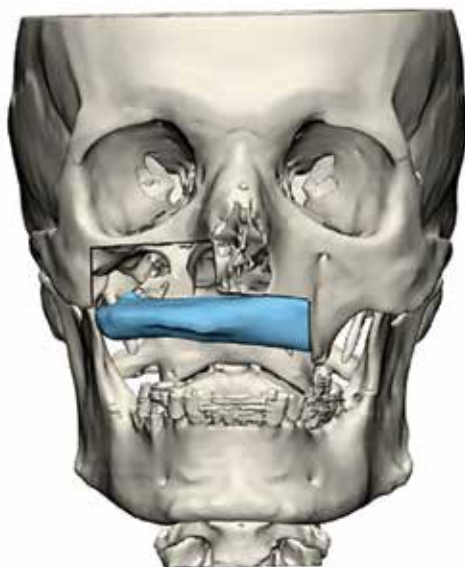


Рис. 3. Компьютерное моделирование предполагаемого дефекта верхней челюсти и расположение лопаточного ауто трансплантата для его реконструкции

Fig. 3. Computer modeling of the suspected defect of the maxilla and location of scapular autotransplant for its reconstruction

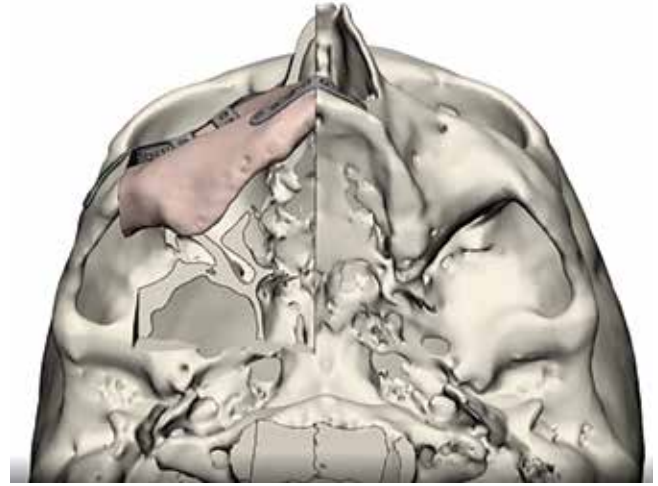
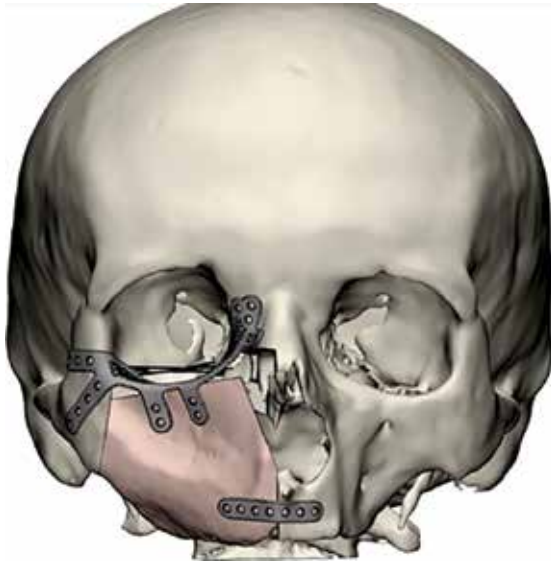


Рис. 4. Компьютерное моделирование тотального дефекта верхней челюсти. Вертикальное расположение лопаточного аутотрансплантата для реконструкции

Fig. 4. Computer modeling of the total defect of the maxilla. Vertical location of scapular autotransplant for reconstruction

Для реконструкции дефекта твердого неба во всех случаях (за исключением 1 наблюдения) использовали фрагмент зубчатой мышцы, кровоснабжаемый зубчатой артерией из системы *a. thoracodorsalis*. У 1 пациента для реконструкции твердого неба применяли кожно-жировую лоскут окололопаточной области, кровоснабжаемый поперечной веткой артерии, огибающей лопатку. В случае дефекта кожи щечной или скуловой области (5 случаев) для реконструкции использовали кожно-жировую лоскут окололопаточной области.

Оперативные вмешательства типа III. Данные операции предполагают комбинированные парциальные резекции верхней челюсти (рис. 5). Они проведены у 13 (17 %) пациентов. В 9 (69 %) случаях в блок удаляемых тканей включали фрагмент кожи щечной области, спинки носа и нижнего века.

Одной из ключевых структур, реконструкция которой влияет на непосредственные и отдаленные функциональные и эстетические результаты, является передняя стенка гайморовой пазухи. Она опорная, определяет симметрию лица и препятствует рубцовой деформации. В зависимости от площади резекции передней стенки гайморовой пазухи мы выделили 2 группы дефектов:

- 1) ограниченные дефекты верхней челюсти (7 (54 %) случаев). Площадь резекции передней стенки верхней челюсти варьировала от 8,0 до 10,0 см² (в среднем 8,6 см²) и составила 20–40 % от общей площади резекции (в среднем 29 %). Для реконструкции дефектов во всех случаях использован лучевой кожно-фасциальный лоскут;
- 2) половинные дефекты верхней челюсти (6 (46 %) случаев). Площадь резекции передней стенки и альвеолярного отростка верхней челюсти варь-

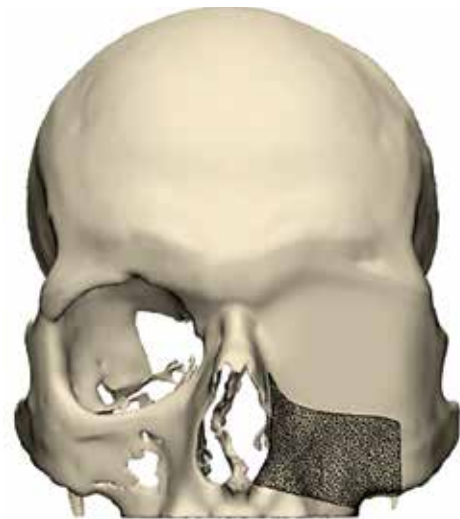


Рис. 5. Половинный дефект левой верхней челюсти. Площадь дефекта передней стенки гайморовой пазухи 21,47 см²

Fig. 5. Defect of a half of the left maxilla. Area of the defect of the maxillary sinus anterior wall is 21.47 cm²

ровала от 10,1 до 20,2 см² (в среднем 12,35 см²) и составила 41–100 % от общей площади резекции (в среднем 45 %) (см. рис. 5). В 4 (66 %) случаях для реконструкции использован кожно-мышечный ALTF, в 1 (17 %) – кожно-фасциальный лучевой, в 1 (17 %) – кожно-мышечный торакодорзальный лоскут.

Оперативные вмешательства типа IV. Данные операции предполагают орбитомаксиллярную резекцию с экзентерацией орбиты. Они выполнены 6 (8 %) пациентам и включали в себя экзентерацию орбиты, клеток решетчатого лабиринта, резекцию лобной кости,

медиальной стенки орбиты, фрагмента твердой мозговой оболочки (в 4 (67 %) случаях), кожи лобной, щечной, скуловой областей, верхнего и нижнего века (рис. 6).

Дефекты после подобных резекций характеризуются большим мягкотканым дефицитом. При этом дефект костных структур может быть очень ограниченным или вообще отсутствовать и в большинстве случаев не требует реконструкции. Для сравнительной оценки мы определили объем дефекта и выделили 2 основные группы резекций: ограниченные и расширенные.

Ограниченные орбитомаксиллярные резекции, вызывающие дефекты объемом до 70 см³ после экзентерации содержимого глазницы с резекцией нижнеглазничной, медиальной стенки верхней челюсти и/или верхней стенки орбиты, выполнены 3 (50 %) пациентам. Для реконструкции дефектов во всех наблюдениях использовали лучевой кожно-фасциальный лоскут. Расширенные резекции (3 случая), приводящие к дефектам объемом более 71 см³ после краниофациальной резекции (2 пациента) и тотальной максиллэктомии с экзентерацией орбиты, выполнены 1 пациенту. Для реконструкции во всех наблюдениях использован кожно-мышечный ALTF.

Результаты

При использовании аутоотрансплантатов в 9 (11 %) из 82 случаев наблюдался тотальный некроз лоскута: в 4 (5 %) — вследствие развития артериального тромбоза на 1-е сутки после оперативного вмешательства, в 5 (6 %) — на 6-е сутки, в 2 — на 3-и сутки, в 2 — на 2-е сутки. Возникновение позднего венозного тромбоза на 6-е сутки, вероятнее всего, носило позиционный характер. В 1 случае отмечен некроз кожного фрагмента лопаточного лоскута вследствие венозного тромбоза, в 2 —

краевой некроз кожных фрагментов ALTF и химерного аутоканевого комплекса.

Экстренные оперативные вмешательства были выполнены в 11 (13 %) случаях. Показаниями к экстренному оперативному вмешательству служили нарастающие признаки венозного тромбоза (у 5 (46 %) пациентов), напряженная гематома в зоне формирования микроанастомозов (у 3 (27 %) пациентов), признаки артериального тромбоза в течение 1-х суток после завершения оперативного вмешательства (у 3 (27 %) пациентов). В 3 из 8 (38 %) случаев повторного формирования микроанастомозов было восстановлено адекватное кровоснабжение лоскута и в дальнейшем отмечено его нормальное приживление. При этом во всех наблюдениях экстренное оперативное вмешательство выполнено в первые 6 ч после появления признаков тромбоза.

Оценка функциональных и эстетических результатов лечения проводилась через 6 мес после оперативного лечения. Эстетические результаты анализировали путем сравнения дооперационных (до появления опухолевой деформации) и послеоперационных фотографий пациентов и согласно опроснику European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module (EORTC QLQ — HN Q35). При оценке фотографий обращали внимание на такие параметры, как лицевой индекс и соотношение высоты нижней трети лица к его общей высоте. В случае резекции участка кожи дополнительно анализировали соответствие цвета и текстуры лица. В зависимости от полученных результатов мы выделили 3 основные группы результатов:

- 1) отличные — разница в оцениваемых параметрах не более 5 %, полное соответствие цвета и текстуры кожи;
- 2) удовлетворительные — разница в оцениваемых параметрах 6–10 %, несоответствие лоскута по цвету и текстуре кожи;
- 3) неудовлетворительные — грубые деформации средней зоны лица (риностома, эктропион нижнего века, избыточность лоскута или грубая рубцовая деформация), требующие хирургической коррекции.

В зависимости от объема оперативного лечения оценивали следующие функции: двоение и остроту зрения, качество речи, возможность приема твердой и жидкой пищи. Речь считалась отличной, если у пациента не возникало проблем с пониманием при общении по телефону, удовлетворительной — в случае, если она была понятна только при личном разговоре, а по телефону — нет, неудовлетворительной — если наблюдалась выраженная ринолалия.

Для определения оптимального метода реконструкции мы сопоставили использованные методы реконструкции, размер и характер дефекта, непосредственные и отдаленные функциональные и эстетические результаты.

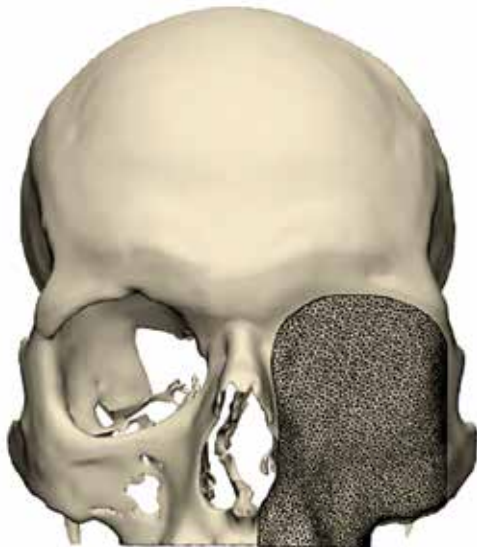


Рис. 6. Схематическое изображение резекции IV типа

Fig. 6. Diagram of resection type IV



Рис. 7. Вид лучевого кожно-фасциального лоскута в полости рта спустя 6 мес после оперативного лечения

Fig. 7. Radial fasciocutaneous flap in the oral cavity 6 months after surgery

Результаты оперативных вмешательств типа I. При ограниченных дефектах во всех случаях применения лучевого кожно-фасциального лоскута были получены отличные функциональные и эстетические результаты (рис. 7). При субтотальных и тотальных дефектах твердого неба и альвеолярного края верхней челюсти наилучшие эстетические (в 5–46 % случаев — отличные и в 3–27 % — удовлетворительные) и функциональные (отличное качество речи у 8 пациентов) результаты наблюдались при использовании реваскуляризированного угла лопатки (рис. 8, 9).

Результаты оперативных вмешательств типа II. При оценке эстетических результатов в 6 (55 %) случаях получены отличные эстетические результаты (рис. 10–12). Во всех наблюдениях для реконструкции использовался химерный аутоканевый комплекс с включением

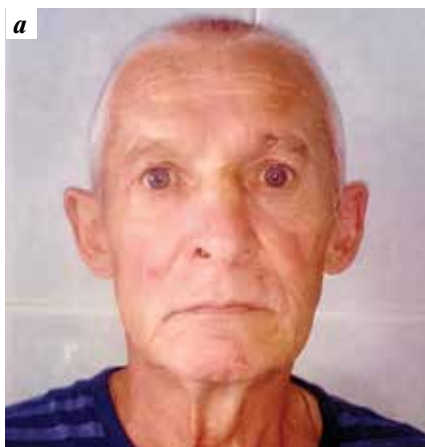


Рис. 8. Внешний вид (а) и вид в полости рта (б) пациента с плоскоклеточным раком слизистой твердого неба T4aN0M0. Состояние после химиолучевой терапии. Рецидив

Fig. 8. Overall appearance (a) and oral cavity (b) of a patient with squamous cell carcinoma of mucosa of the hard palate T4aN0M0. Condition after radiotherapy. Recurrence



Рис. 9. Пациент с плоскоклеточным раком слизистой твердого неба T4aN0M0. Состояние после оперативного лечения в объеме резекции верхней челюсти, пластики дефекта реваскуляризированным лоскутом с включением угла лопатки. Внешний вид пациента (а) и вид лоскута в полости рта спустя 6 мес после хирургического лечения (б)

Fig. 9. Patient with squamous cell carcinoma of mucosa of the hard palate T4aN0M0. Condition after surgery consisting of maxilla resection, plastic surgery of the defect with revascularized scapular angle flap. Overall appearance (a) and flap in the oral cavity 6 months after surgery (b)



Рис. 10. Внешний вид пациента с раком слизистой оболочки гайморовой пазухи справа, T3N0M0

Fig. 10. Overall appearance of a patient with cancer of mucosa of the maxillary sinus on the right T3N0M0



Рис. 11. Внешний вид пациента спустя 6 мес после оперативного вмешательства в объеме резекции верхней челюсти справа. Замещение дефекта химерным аутоклеточным комплексом с включением угла лопатки и фрагмента зубчатой мышцы

Fig. 11. Overall appearance of a patient 6 months after surgical intervention consisting of maxilla resection on the right. Substitution of the defect with chimeric autotransplant including scapular angle and serratus muscle

угла лопатки. Неудовлетворительные результаты наблюдались у 3 (27 %) больных. В 1 случае отмечен некроз кожного фрагмента химерного лоскута вследствие венозного тромбоза. При этом проблем с костным (угол лопатки) и мышечным (зубчатая мышца) фрагментами лоскута не было выявлено. В дальнейшем пациенту выполнена повторная реконструкция дефекта кожи лучевым кожно-фасциальным лоскутом.

Еще в 1 случае через 1 мес после замещения дефекта химерным аутоклеточным комплексом было отмечено прорезывание сетчатого имплантата нижнеглазничной



Рис. 12. Внешний вид твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти через 6 мес после оперативного вмешательства в объеме резекции верхней челюсти справа. Замещение дефекта с помощью химерного аутоклеточного комплекса с включением угла лопатки и фрагмента зубчатой мышцы

Fig. 12. Appearance of the hard palate and maxillary alveolar process 6 months after surgical intervention consisting of resection of the maxilla on the right. Substitution of the defect with chimeric autotransplant including scapular angle and serratus muscle

сетки с формированием риностомы. Удовлетворительные эстетические результаты после реконструкции кожно-мышечным ALTF наблюдались у 2 (18 %) пациентов. Отмечалась избыточность трансплантированного лоскута, что привело к асимметрии средней зоны лица, несовпадению по цвету кожи лица и кожи трансплантата. Также были оценены функциональные результаты реконструкции в зависимости от использованного лоскута. У 7 (64 %) пациентов наблюдалось симметричное положение глазных яблок, у 1 (9 %) — энтофтальм, который носил лишь косметический характер. Диплопия умеренной степени выраженности отмечена в 1 (9 %) случае. У 2 (18 %) больных развился умеренный эктропион нижнего века. Во всех случаях использования химерного аутоклеточного комплекса для восстановления нижнеглазничной стенки применялся предварительно изготовленный индивидуальный титановый имплантат.

У 7 (64 %) пациентов отмечалось отличное качество речи, у 3 (27 %) — ринолалия. Удовлетворительное качество речи после замещения дефекта кожно-мышечным ALTF наблюдалось у 1 (9 %) больного. Пять (63 %) из 8 пациентов после реконструкции с использованием химерного аутоклеточного комплекса вернулись к той диете, которую соблюдали до оперативного лечения, 2 (25 %) — вынуждены были принимать только протертую пищу, 1 (12 %) — жидкую. Всем больные после реконструкции с помощью ALTF пришлось принимать протертую пищу.

Результаты оперативных вмешательств типа III. При ограниченных дефектах во всех случаях был использован



Рис. 13. Внешний вид пациента с плоскоклеточным раком кожи правой щеки. Состояние после комбинированного лечения. Рецидив

Fig. 13. Overall appearance of a patient with squamous cell carcinoma of the skin of the right cheek. Condition after combination treatment. Recurrence



Рис. 14. Внешний вид пациента с плоскоклеточным раком кожи правой щеки через 6 мес после оперативного лечения в объеме резекции кожи правой щеки, верхней челюсти, замещения дефекта кожно-мышечным переднебоковым лоскутом бедра

Fig. 14. Overall appearance of a patient with squamous cell carcinoma of the skin of the right cheek 6 months after surgical treatment consisting of resection of the skin of the right cheek, substitution of the defect with fasciocutaneous anterolateral femoral flap

лучевой кожно-фасциальный лоскут. У 5 (71 %) пациентов наблюдались отличные эстетические результаты, у 2 (29 %) – удовлетворительные. Симметричное положение глазного яблока достигнуто у 5 (71 %) больных. В 2 (29 %) случаях отмечен эктропион нижнего века.

При половинных дефектах верхней челюсти у всех пациентов после реконструкции дефекта с помощью



Рис. 15. Внешний вид пациента с плоскоклеточным раком слизистой правой лобной пазухи. Состояние после комплексного лечения, таргетной терапии и иммунотерапии. Рецидив

Fig. 15. Overall appearance of a patient with squamous cell carcinoma of mucosa of the right frontal sinus. Condition after integrative treatment, targeted therapy, and immunotherapy. Recurrence

ALTF и торакодорзального лоскута (4 (80 %) случая) получены удовлетворительные эстетические результаты. Основной жалобой больных было несоответствие лоскута и кожи лица по цвету и текстуре кожи (рис. 13, 14). У 1 (20 %) пациента с рецидивом после ранее проведенной лучевой терапии и реконструкции дефекта лучевым кожно-фасциальным лоскутом эстетические результаты оказались неудовлетворительными: отмечались прорезывание индивидуального сетчатого имплантата и формирование риностомы. Пациенту потребовалось повторное оперативное вмешательство с удалением имплантата и замещением дефекта перемещенными лоскутами.

Результаты оперативных вмешательств типа IV.

При ограниченных орбитомаксиллярных резекциях для реконструкции дефектов во всех случаях использовали лучевой кожно-фасциальный лоскут. Были получены удовлетворительные эстетические результаты. При обширных краниофациальных резекциях для реконструкции во всех случаях применяли кожно-мышечный ALTF. У всех пациентов отмечены удовлетворительные эстетические результаты (рис. 15–17).

Обсуждение

На основании проведенного анализа мы пришли к следующим заключениям.

1. При субтотальных и тотальных дефектах твердого неба (61–100 % площади твердого неба) возникает



Рис. 16. Внешний вид пациента с плоскоклеточным раком слизистой правой лобной пазухи. Состояние после комплексного лечения, таргетной терапии и иммунотерапии спустя 1 год после оперативного лечения в объеме краниофациальной резекции, пластики дефекта кожно-мышечным переднебоковым лоскутом бедра

Fig. 16. Overall appearance of a patient with squamous cell carcinoma of mucosa of the right frontal sinus. Condition after integrative treatment, targeted therapy, and immunotherapy 1 year after surgical treatment consisting of craniofacial resection and plastic surgery of the defect with musculocutaneous anterolateral thigh flap

необходимость восстановления альвеолярного отростка верхней челюсти. Для этого лучше подходят лоскуты, имеющие в своем составе реваскуляризованную кость. Методом выбора является применение костно-мышечного лоскута с включением угла лопатки, кровоснабжаемого угловой ветвью торакодорзальной артерии. В данной ситуации трансплантат располагается горизонтально таким образом, чтобы наиболее толстый, латеральный край угла лопатки формировал альвеолярный отросток верхней челюсти. Трехмерная анатомия угла лопатки почти полностью повторяет структуру твердого неба, а размеры костного фрагмента могут составлять от 8 до 14 см, что достаточно для реконструкции даже тотальных дефектов твердого неба. Возможность включения в состав лоскута участка зубчатой или большой круглой мышцы на изолированном питающем сосуде свободно от костного фрагмента позволяет выполнять реконструкцию комбинированных дефектов твердого и мягкого неба, слизистой оболочки щеки и боковой стенки ротоглотки. При ограниченных дефектах площадью 20–40 % площади твердого неба, а также дефектах мягкого неба методом выбора является использование лучевого кожно-фасциального лоскута. Данный подход позволяет получить отличные эстетические и функциональные результаты более чем у 95 % пациентов.

2. Для реконструкции дефекта после тотальной максиллэктомии лучше использовать химерный ауто-



Рис. 17. Внешний вид пациента с плоскоклеточным раком слизистой правой лобной пазухи. Состояние после комплексного лечения, таргетной терапии и иммунотерапии спустя 1 год после оперативного лечения в объеме краниофациальной резекции, пластики дефекта кожно-мышечным переднебоковым лоскутом бедра

Fig. 17. Overall appearance of a patient with squamous cell carcinoma of mucosa of the right frontal sinus. Condition after integrative treatment, targeted therapy, and immunotherapy 1 year after surgical treatment in the volume of craniofacial resection of the defect plastic by the musculoskeletal anterolateral thigh flap

тканевой комплекс, состоящий из угла лопатки, кожи окололопаточной области и фрагмента зубчатой мышцы, кровоснабжаемых из системы торакодорзальной артерии. Различные источники кровоснабжения костного, мышечного и кожного компонентов лоскута позволяют довольно свободно располагать их друг относительно друга в нужном геометрическом положении. Использование данной методики позволило получить отличные и удовлетворительные эстетические и функциональные результаты в 75 % случаев.

3. Ключевым фактором при выборе лоскута для реконструкции дефекта в случае парциальных резекций верхней челюсти является площадь резекции передней стенки гайморовой пазухи. При протяженных дефектах (41–60 % от общей площади передней стенки гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти) методом выбора является использование кожно-мышечного ALTF. Размера кожной площадки этого

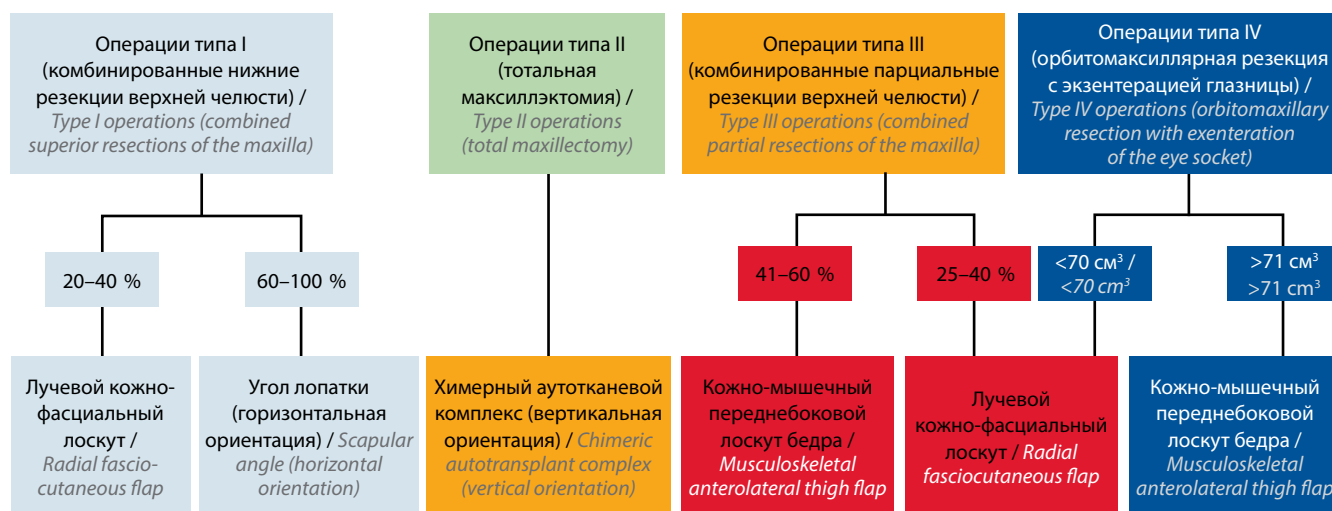


Рис. 18. Стратегия выбора метода реконструкции при комбинированных дефектах средней зоны лица

Fig. 18. Strategy of selection of reconstruction technique in combined defects of the midface

лоскута достаточно для закрытия практически любого по площади дефекта кожи средней зоны лица, а мышечная порция лоскута используется для тампонады полости, образующейся после резекции верхней челюсти. В случае небольших (25–40 % от общей площади передней стенки гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти) дефектов методом выбора является применение кожно-фасциального лучевого лоскута. Подобная тактика позволяет получить отличные и удовлетворительные эстетические и функциональные результаты в 75 % случаев.

4. Выбор лоскута при орбитомаксиллярной резекции зависит от объема дефекта. При небольшом объеме дефекта (<70 см³) реконструкция может быть выполнена с помощью лучевого кожно-фасциального лоскута. При объеме дефекта >71 см³ лучше использовать кожно-мышечный ALTF.

На основе данных, полученных в ходе анализа характера дефектов, использованных методов реконструкции и полученных эстетических и функциональных результатов мы разработали алгоритм выбора методов реконструкции (рис. 18).

Заключение

При планировании оперативного вмешательства необходимо проводить предоперационное компьютерное 3D-моделирование. Это позволяет определить характер и объем дефекта, спланировать метод реконструкции, выполнить моделирование требуемой геометрии трансплантата, сделать шаблон для забора трансплантата определенной площади и объема, рассчитать положение и количество крепежных элементов, а в случае необходимости — изготовить индивидуальный сетчатый имплантат нижнеглазничной стенки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aramany M.A. Basic principles of obturator design for partially edentulous patients. Part I: Classification. J. Prosthet Dent 1978;40(5):554–7. DOI: 10.1016/0022-3913(78)90092-6.
2. Chepeha D.B., Moyer J.S., Bradford C.R. et al. Osseocutaneous radial forearm free tissue transfer for repair of complex midfacial defects. Head Neck Surg 2005;131:513–7. DOI: 10.1001/archotol.131.6.513.
3. Cordeiro P.G., Bacilious N., Schantz S., Spiro R. The radial forearm osteocutaneous “sandwich” free flap for reconstruction of the bilateral subtotal maxillectomy defect. Ann Plast Surg 1998;40:397–402. DOI: 10.1097/0000637-199804000-00013.
4. Genden E.M., Wallace D.I., Okay D., Urken M.L. Reconstruction of the hard palate using the radial forearm free flap: indications and outcomes. Head Neck 2004; 26(9):808–14. DOI: 10.1002/hed.20026.
5. Hatoko M., Harashina T., Inoue T. et al. Reconstruction of palate with radial forearm flap: a report of 3 cases. Br J Plast Surg 1990;43(3):350–4. DOI: 10.1016/0007-1226(90)90087-g.
6. MacLeod A.M., Morrison W.A., McCann J.J. et al. The free radial forearm flap with and without bone for closure of large palatal fistulae. Br J Plast Surg 1987;40(4):391–5. DOI: 10.1016/0007-1226(87)90043-9.
7. Marshall D.M., Amjad I., Wolfe S.A. Use of the radial forearm flap for deep, central, midfacial defects. Plast Reconstr Surg 2003;111(1):56–64. DOI: 10.1097/PRS.0000037919.13424.1A.
8. Meagher P.J., Morrison W.A. Free fibula flap—donor-site morbidity: case report and review of the literature. Reconstr Microsurg 2002;18(6):465–70. DOI: 10.1055/s-2002-33327.
9. Brown J.D., Burke A.J. Benefits of routine or maxillectomy and orbital reconstruction with the rectus abdominis free flap.

- Otolaryngol Head Neck Surg 1999;121(3):203–9. DOI: 10.1016/S0194-5998(99)70172-5.
10. Pribaz J.J., Morris D.J., Mulliken J.B. Three-dimensional folded free-flap reconstruction of complex facial defects using intraoperative modeling. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(2):285–93. DOI: 10.1097/00006534-199402000-00008.
 11. Yamamoto Y., Nohira K., Minakawa H. et al. “Boomerang” rectus abdominis musculocutaneous free flap in head and neck reconstruction. *Ann Plast Surg* 1995;34(1):48–55. DOI: 10.1097/00006534-199501000-00010.
 12. Anthony J.P., Foster R.D., Sharma A.B. et al. Reconstruction of a complex midfacial defect with the folded fibular free flap and osseointegrated implant. *Ann Plast Surg* 1996;37(2):204–10. DOI: 10.1097/00006534-199608000-00017.
 13. Futran N.D., Wadsworth J.T., Villaret D., Farwell D.G. Midface reconstruction with the fibula free flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(2):161–6. DOI: 10.1001/archotol.128.2.161.
 14. Kazaoka Y., Shinohara A., Yokou K., Hasegawa T. Functional reconstruction after a total maxillectomy using a fibula osteocutaneous flap with osseointegrated implants. *Plast Reconstr Surg* 1999;103(4):1244–6. DOI: 10.1097/00006534-199904040-00021.
 15. Nakayama B., Matsuura H., Hasegawa Y. et al. New reconstruction for total maxillectomy defect with a fibula osteocutaneous free flap. *Br J Plast Surg* 1994;47(4):247–9. DOI: 10.1016/0007-1226(94)90006-x.
 16. Nakayama B., Matsuura H., Ishihara O. et al. Functional reconstruction of a bilateral maxillectomy defect using a fibula osteocutaneous flap with osseointegrated implants. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(5):1201–4. DOI: 10.1097/00006534-199510000-00032.
 17. Yim K.K., Wei F.C. Fibula osteoseptocutaneous free flap in maxillary reconstruction. *Microsurgery* 1994;15(5):353–7. DOI: 10.1002/micr.1920150513.
 18. Coleman J.J. Osseous reconstruction of the midface and orbits. *Clin Plast Surg* 1994;21(1):113–24.
 19. Fenton O.M., Roberts J.O. Improving the donor site of the radial forearm flap. *Br J Plast Surg* 1985;38(4):504–5. DOI: 10.1016/0007-1226(85)90009-8.
 20. Granick M.S., Ramasastry S.S., Newton E.D. et al. Reconstruction of complex maxillectomy defects with the scapular-free flap. *Head Neck* 1990;12(5):377–85. DOI: 10.1002/hed.2880120502.
 21. Holle J., Vinzenz K., Wuringer E. et al. The prefabricated combined scapula flap for bony and soft-tissue reconstruction in maxillofacial defects: a new method. *Plast Reconstr Surg* 1996;98(3):542–52. DOI: 10.1097/00006534-199609000-00031.
 22. Schliephake H. Revascularized tissue transfer for the repair of complex midfacial defects in oncologic patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58(11):1212–8. DOI: 10.1053/joms.2000.16616.
 23. Schmelzeisen R., Schliephake H. Interdisciplinary microvascular reconstruction of maxillary, midfacial and skull base defects. *J Craniomaxillofac Surg* 1998;26(1):1–10. DOI: 10.1016/S1010-5182(98)80028-0.
 24. Schusterman M.A., Reece G.P., Miller M.J. Osseous free flaps for orbit and midface reconstruction. *Am J Surg* 1993;166(4):341–5. DOI: 10.1016/S0002-9610(05)80328-9.
 25. Shestak K.C., Schusterman M.A., Jones N.F., Johnson J.T. Immediate microvascular reconstruction of combined palatal and midfacial defects using soft tissue only. *Microsurgery* 1988;9(2):128–31. DOI: 10.1002/micr.1920090214.
 26. Swartz W.M., Banis J.C., Newton E.D. et al. The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986;77(4):530–45. DOI: 10.1097/00006534-198604000-00003.
 27. Uglesic V., Virag M., Varga S. et al. Reconstruction following radical maxillectomy with flaps supplied by the subscapular artery. *J Cranio-maxillofac Surg* 2000;28(3):153–60. DOI: 10.1054/jcms.2000.0137.
 28. Brown J.S. Deep circumflex iliac artery free flap with internal oblique muscle as a new method of immediate reconstruction of maxillectomy defect. *Head Neck* 1996;18(5):412–21. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0347(199609/10)18:5<412::AID-HED4>3.0.CO;2-8.
 29. Genden E.M., Wallace D., Buchbinder D. et al. Iliac crest internal oblique osteomusculocutaneous free flap reconstruction of the postablative palatomaxillary defect. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(7):854–61.
 30. Genden E.M., Wallace D., Buchbinder D. et al. Iliac crest internal oblique osteomusculocutaneous free flap reconstruction of the postablative palatomaxillary defect. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(7):854–61.

Вклад авторов

М.В. Болотин: разработка дизайна исследования, проведение операций, ассистирование, другое лечение, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.М. Мудунов, В.Ю. Соболевский: разработка дизайна исследования, проведение операций, научное редактирование, научное консультирование;

В.И. Сокоротов: ведение больных, участие в оперативных вмешательствах.

Authors' contribution

M.V. Bolotin: research design development, operations, assistance, other treatment, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained (including statistical), review of publications on the topic of the article, article writing;

A.M. Mudunov, V.Yu. Sobolevsky: research design development, operations, scientific editing, scientific consulting;

V.I. Sokorotov: management of patients, participation in surgical interventions.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

All patients gave written informed consent to participate in the study and publication of their data.

Статья поступила: 01.04.2022. Принята к публикации: 27.05.2022.

Article submitted: 01.04.2022. Accepted for publication: 27.05.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-55-62



Первично-множественные злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки

М.А. Кропотов¹, Л.П. Яковлева², Л.Г. Жукова², Г.О. Агабекян³, А.В. Ходос², Д.А. Сафаров¹, П.А. Гавришук², М.С. Тигров², А.С. Вялов²

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

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Михаил Алексеевич Кропотов drkropotov@mail.ru

Введение. Вероятность развития первично-множественных опухолей у пациентов, получавших лечение по поводу злокачественных опухолей головы и шеи, составляет, по разным источникам, от 5,6 до 35,9 %. При этом возможности лечения резко ограничиваются как послеоперационными изменениями анатомии, так и последствиями проведенной лучевой терапии, в связи с чем вторая опухоль зачастую является причиной смерти таких больных.

Цель исследования – выявление эпидемиологических особенностей развития синхронных и метасинхронных первично-множественных опухолей в области головы и шеи.

Материалы и методы. Проанализированы данные 103 пациентов с первично-множественными опухолями, получавших лечение по поводу опухолей головы и шеи в период с 1991 по 2020 г. на клинической базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России и Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Результаты. В ходе исследования определены типичные локализации метасинхронных опухолей у пациентов, первично получавших лечение по поводу злокачественных новообразований головы и шеи, проанализированы сроки возникновения первично-множественных опухолей, методы их лечения и показатели выживаемости.

Заключение. В связи с высоким риском возникновения первично-множественных опухолей у пациентов, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований головы и шеи в сроки, превышающие 5 лет, целесообразно продолжать их динамическое наблюдение в течение всей жизни. С учетом типичных локализаций метасинхронных опухолей в комплекс обследований при динамическом наблюдении следует включать инструментальные методы, такие как панэндоскопия. При хирургическом лечении необходимо использовать весь спектр малоинвазивных вмешательств, в том числе CO₂-лазерную хирургию и трансоральные робот-ассистированные вмешательства.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, опухоли головы и шеи, первично-множественные опухоли, реконструктивная хирургия, CO₂-лазерная хирургия, трансоральная хирургия

Для цитирования: Кропотов М.А., Яковлева Л.П., Жукова Л.Г. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):55–62. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-55-62

Multiple primary malignant neoplasms of the mouth and oropharynx

M.A. Kropotov¹, L.P. Yakovleva², L.G. Zhukova², G.O. Agabekyan³, A.V. Khodos², D.A. Safarov¹, P.A. Gavrishchuk², M.S. Tigrov², A.S. Vyalov²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;

³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Mikhail Alekseevich Kropotov drkropotov@mail.ru

Introduction. Probability of development of multiple primary tumors in patients who received treatment due to head and neck cancers varies between 5.6 and 35.9 % per different sources. Moreover, treatment capabilities are severely limited by postoperative anatomical changes and previous radiation therapy, and the second tumor frequently causes death in these patients.

The study objective is to identify the epidemiological features of the development of synchronous and metachronous primary multiple tumors in the head and neck.

Materials and methods. The article analyzes data on 103 patients with multiple primary tumors who received treatment due to tumors of the head and neck between 1991 and 2020 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Results. During the study, typical locations of metachronous tumors in patients who received treatment due to primary malignant tumors of the head and neck were determined, duration of development of multiple primary tumors, treatment methods and survival rates were analyzed.

Conclusion. Due to high risk of multiple primary tumors in patients who received treatment due to malignant tumors of the head and neck in the next 5 plus years, it is expedient to observe these patients during their whole lifetime. Considering typical locations of metachronous tumors, examination during dynamic observation should include instrumental methods such as panendoscopy. Surgical treatment should involve the whole spectrum of minimally invasive interventions including CO₂ laser surgery and transoral robot-assisted interventions.

Key words: squamous cell carcinoma, head and neck tumors, multiple primary tumors, reconstructive surgery, CO₂ laser surgery, transoral surgery

For citation: Kropotov M.A., Yakovleva L.P., Zhukova L.G. et al. Multiple primary malignant neoplasms of the mouth and oropharynx. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):55–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-55-62

Введение

Первично-множественные злокачественные опухоли — одна из сложных и малоизученных тем в онкологии. В последнее время в связи с улучшением качества диагностики и лечения первичных опухолей головы и шеи, а также увеличением общей выживаемости пациентов возрастает количество метакронных новообразований этой локализации. Вероятность развития еще одной или нескольких опухолей у пациентов, получивших хирургическое лечение (в самостоятельном варианте), комбинированную или комплексную терапию по поводу новообразований головы и шеи, по разным источникам, составляет от 5,6 до 35,9 % [1, 2]. Средний срок возникновения второй опухоли — 3,7 года [3]. Вторые опухоли ежегодно возникают в 3,2–4,0 % случаев [4]. Пятилетняя выживаемость в случае развития таких опухолей в области головы и шеи составляет 31 %, а при их локализации в других органах — 8 % [5]. При диагностировании последующих новообразований в области головы и шеи возможности лечения резко ограничиваются как послеоперационными изменениями анатомии, так и последствиями проведенной лучевой терапии. В связи с этим вторая опухоль зачастую служит причиной смерти этих пациентов.

Критерии первичной множественности опухолей впервые были предложены в 1869 г. немецким хирургом Т. Бильротом. Первично-множественными считались новообразования, имеющие различную гистологическую структуру и расположение в разных органах [6]. С течением времени эти критерии были неоднократно пересмотрены и дополнены. В настоящий момент в основном используются критерии, разработанные S. War-

ren и O. Gates. В случае метакронных процессов одной локализации первично-множественными считаются новообразования, появившиеся с интервалом >5 лет или имеющие разную гистологическую структуру. Кроме того, должна быть исключена возможность того, что одна опухоль является метастазом другой [4].

У пациентов, получивших лечение по поводу плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, существует высокий риск развития еще одной или нескольких опухолей. При этом прослеживаются типичные локализации последующих процессов, во многом обусловленные общими факторами риска. Так, в ходе анализа данных Национального института онкологии (National Cancer Institute, NCI) (США) Е.А. Воакье и соавт. выявили, что среди пациентов с новообразованиями, ассоциированными с курением, наибольшая вероятность развития первично-множественных опухолей наблюдается при локализации первичного процесса в области головы и шеи [5]. Эти авторы также изучили случаи опухолей головы и шеи за 2000–2014 гг. Пациенты были разделены на группы ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и не ассоциированных с ним заболеваний. Согласно результатам исследования вероятность развития первично-множественных процессов у больных с ВПЧ-неассоциированными опухолями составляет 14 %, в то время как у больных с ВПЧ-ассоциированными опухолями — лишь 9 %. Кроме того, выявлено, что чаще всего вторые новообразования встречаются у пациентов с первичной опухолью в области гортаноглотки, тогда как при локализации опухоли в области ротоглотки риск развития второго злокачественного новообразования

значительно ниже [3]. Наиболее часто вторые опухоли развиваются в области головы и шеи — по разным источникам, в 50–89 % случаев (в 11–34 % — в легких, в 8 % — в пищеводе; прочие локализации встречаются в 4 % случаев). При этом отмечено, что метакронные процессы наблюдаются значительно чаще, чем синхронные, и обладают менее агрессивным течением [6, 7].

Вопрос динамического наблюдения пациентов с новообразованиями головы и шеи в настоящий момент остается открытым. С учетом рисков возникновения первично-множественных опухолей необходим поиск генетических предикторов, позволяющих индивидуально выстраивать схему контрольных обследований. В настоящий момент ведется работа по определению генетических факторов развития первично-множественных опухолей. Так, в 2019 г. в журнале *Modern Pathology* опубликовано исследование, согласно результатам которого анализ экспрессии генов *ITPR3*, *KMT2D*, *EMILIN1* позволяет с 88 % чувствительностью и 75 % специфичностью спрогнозировать развитие вторых опухолей, а экспрессия генов *ITPR3* и *DSG3* достоверно ассоциирована с быстрыми сроками их появления [8, 9]. В перспективе такие исследования позволят разрабатывать персонализированные планы контрольных обследований и выявлять метакронные опухоли на ранних стадиях.

Цель исследования — выявление эпидемиологических особенностей развития синхронных и метакронных первично-множественных опухолей в области головы и шеи.

Материалы и методы

Были проанализированы данные 103 пациентов с первично-множественными опухолями, получавших лечение по поводу опухолей головы и шеи с 1991 по 2020 г. на клинической базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина и Московского клинического научного центра

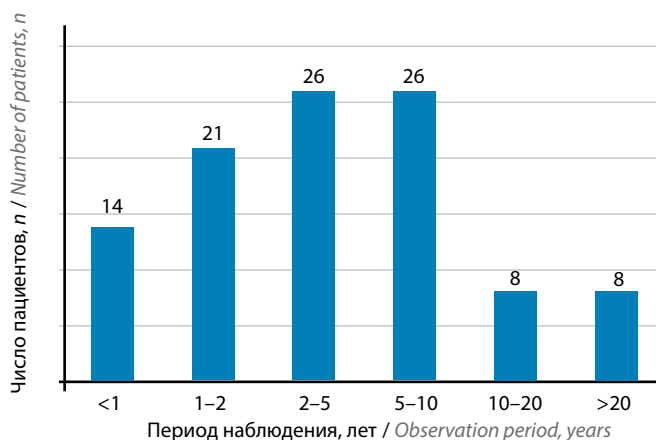


Рис. 1. Сроки развития метакронных опухолей

Fig. 1. Duration of development of metachronous tumors

им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы. Хирургическое лечение в изолированном, комбинированном и комплексном вариантах по поводу первичной опухоли получали 58 % больных, лучевая терапия была проведена в 19 % случаев, химиолучевое лечение — в 23 %.

Диагностику первично-множественных опухолей проводили в ходе динамического наблюдения во время контрольных осмотров или при самостоятельном обращении пациентов.

Первично-множественные злокачественные опухоли могут диагностироваться в любом возрасте (табл. 1), но наиболее часто они выявляются в интервале от 50 до 70 лет (в 66 % случаев). При этом существует определенная корреляция между увеличением возраста пациента и частотой возникновения данных новообразований — от 2,9 % в 3-й декаде до 36,9 % в 6-й декаде жизни.

Таблица 1. Распределение пациентов с первично-множественными злокачественными опухолями по возрасту

Table 1. Distribution of patients with multiple primary tumors per age

Возраст, лет Age, years	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
20–30	3 (2,9)
30–40	4 (3,9)
40–50	13 (12,6)
50–60	38 (36,9)
70–80	30 (29,1)
>80	15 (14,6)
Всего Total	103 (100)

Метакронные опухоли могут развиваться в различные сроки после лечения первой опухоли: от 1 года ($n = 14$; 13,6 %) до 20 лет ($n = 8$; 7,8 %), но преимущественно возникают в сроки от 2 до 10 лет ($n = 52$; 50,5 %) (рис. 1; табл. 2).

Значительно чаще первые и вторые опухоли развивались у мужчин: в 74 % случаев. Это косвенно подтверждает наличие общих факторов риска развития данных патологий. По нашим данным, первично-множественные опухоли чаще всего встречались в области головы и шеи (у 84 % пациентов). В 5 % случаев вторые опухоли развивались в легких, в 4 % — в простате, в 3 % — в желудке. Прочие локализации встречались значительно реже и в совокупности составили 4 %. Это также может быть обусловлено наличием общих факторов риска развития новообразований разных локализаций (рис. 2).

В большинстве случаев встречались 2 (78 %) опухоли, значительно реже — 3 и более. В 1 наблюдении

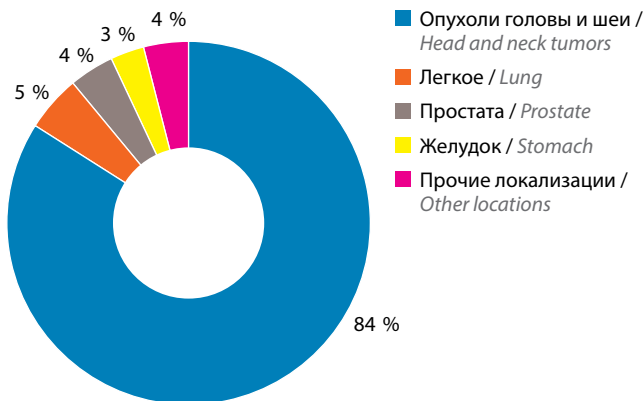


Рис. 2. Локализация метасинхронных опухолей

Fig. 2. Location of metachronous tumors

были диагностированы 8 новообразований различной локализации в полости рта и ротоглотке, которые развивались в течение 8 лет и реализовывались с временным интервалом от 3 лет до 4 мес.

Общая 5-летняя выживаемость всех групп пациентов с момента установки диагноза составила 34 %. При этом отмечено, что лучшие ее показатели достигнуты при локализации как первой, так и последующих опухолей в гортани: в 51,2 и 63,7 % случаев соответственно. При локализации новообразований в полости рта выживаемость составила 44 и 42 % соответственно и была существенно ниже при локализации в ротоглотке — 26,6 и 39 % соответственно (рис. 3).

Вероятно, это обусловлено общей тенденцией к лучшей выживаемости при локализации опухолей в гортани по сравнению с локализацией в оротофарингеальной области. Кроме того, ларингэктомия с лимфодиссекцией позволяет в большинстве случаев вылечить заболевание.

Результаты

Пятилетняя выживаемость пациентов всех групп составила 34 %, медиана продолжительности жизни — 45 мес. Также отмечено, что лучшие показатели выживаемости были достигнуты при реализации второй опухоли в промежутке от 5 до 10 лет от лечения первичного процесса и составили 55 %.

При анализе выживаемости в зависимости от количества первично-множественных опухолей отмечено, что ее показатели были выше при наличии 3 новообразований и более (55,2 %), в то время как при наличии 2 образований выживаемость составила лишь 35,6 %.

Следует отметить, что лечение всех последующих опухолей полости рта и ротоглотки всегда сопряжено с большими трудностями в связи с терапией первичного новообразования. В этих условиях на 1-е место выходит хирургическое вмешательство, однако послеоперационные изменения анатомии, невозможность использования стандартных способов реконструкции послеоперационных дефектов в большом числе случаев и постлучевые изменения тканей требуют поиска индивидуальных решений. Приходится прибегать (по возможности) к малоинвазивным методам лечения, таким как CO₂-лазерная хирургия и трансоральные робот-ассистированные вмешательства.

Ниже представлен клинический случай лечения пациентки с первично-множественными злокачественными опухолями головы и шеи.

Клинический случай

Пациентка Б., 58 лет, с диагнозом «первично-множественные злокачественные опухоли» (рак языка T3N1M0, IV стадии, слизистой оболочки левой щеки T3N0M0, III стадии, ротоглотки T1N0M0, I стадии). Ранее получала комбинированную терапию по поводу

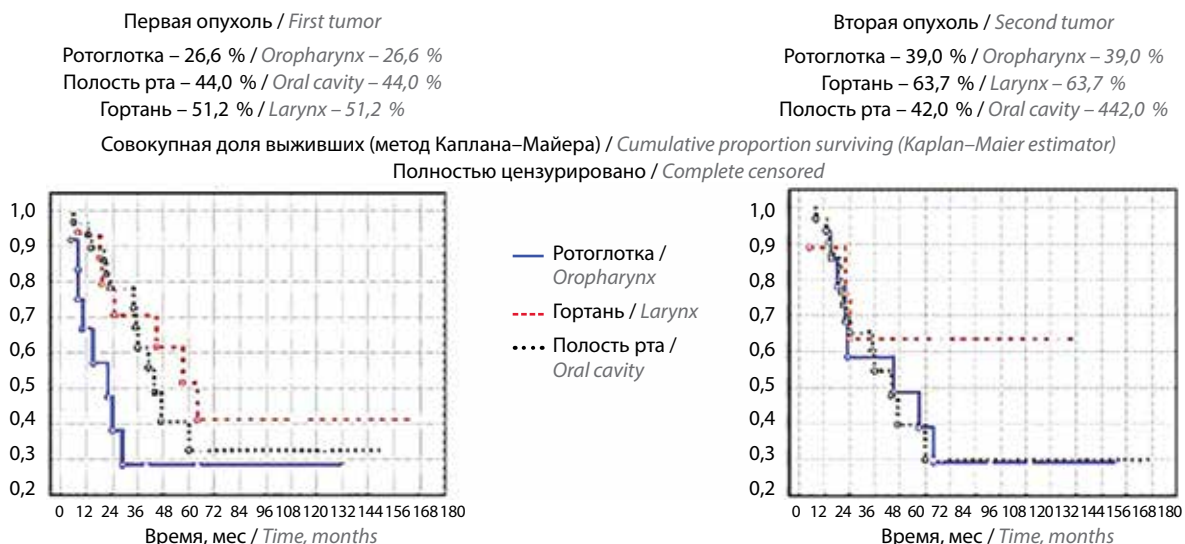


Рис. 3. Пятилетняя выживаемость в зависимости от локализации первичной и метасинхронных опухолей

Fig. 3. Five-year survival depending on location of primary and metachronous tumors

рака языка и хирургическое лечение рака слизистой оболочки щеки. При развитии 3-й метастатической опухоли в области корня языка с распространением на надгортанник с учетом предыдущих терапевтических воздействий возможности лечения были крайне ограниченными. В связи с тем что опухоль имела локализованный характер, было выполнено трансоральное робот-ассистированное вмешательство на области ротоглотки (рис. 4–7).



Рис. 4. Внешний вид пациентки Б. с первично-множественными злокачественными опухолями: раком языка T3N1M0, IV стадии, слизистой оболочки левой щеки T3N0M0, III стадии (состояние после хирургического лечения), ротоглотки T1N0M0, I стадии

Fig. 4. Appearance of a female patient Б. with primary multiple malignant tumors: cancer of the tongue T3N1M0, stage IV, mucosa of the left cheek T3N0M0, stage III (condition after surgical treatment), oropharynx T1N0M0, stage I

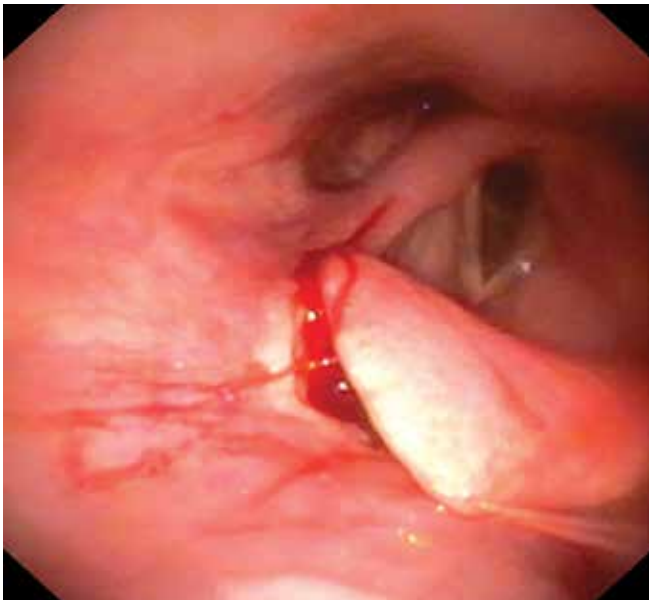


Рис. 5. Эндоефотограмма опухоли в области корня языка и язычно-надгортанниковых валек до операции

Fig. 5. Tumor prior to surgical intervention



Рис. 6. Вид раны непосредственно после хирургического вмешательства

Fig. 6. Wound immediately after surgical intervention



Рис. 7. Вид раны спустя 2 мес после хирургического вмешательства

Fig. 7. Wound 2 months after surgical intervention

Реконструктивно-пластический этап операции при опухолях головы и шеи имеет решающее значение для функциональной и социальной реабилитации пациентов. В нашей практике мы всегда прибегаем к первичной реконструкции послеоперационных дефектов. Перенесенные по поводу первичной опухоли оперативные вмешательства приводят к невозможности использовать стандартные способы реконструкции и заставляют искать индивидуальные решения.

Данная пациентка первично получала комбинированное лечение по поводу рака языка, в том числе была выполнена лимфодиссекция. Вторая опухоль возникла спустя

6 лет после первичной терапии и располагалась в области альвеолярного края нижней челюсти (рис. 8).

Выполнены краевая резекция нижней челюсти и резекция щеки. Изначально планировалась реконструкция с помощью реваскуляризированного кожно-фасциального лучевого лоскута, однако в связи с выраженным послеоперационным рубцовым процессом в области магистральных сосудов выделить подходящие для анастомозирования сосуды не представлялось возможным. В качестве альтернативы был выбран височный фасциально-апоневротический лоскут (рис. 9–13).



Рис. 8. Опухоль альвеолярного отростка нижней челюсти

Fig. 8. Tumor of the mandibular alveolar process

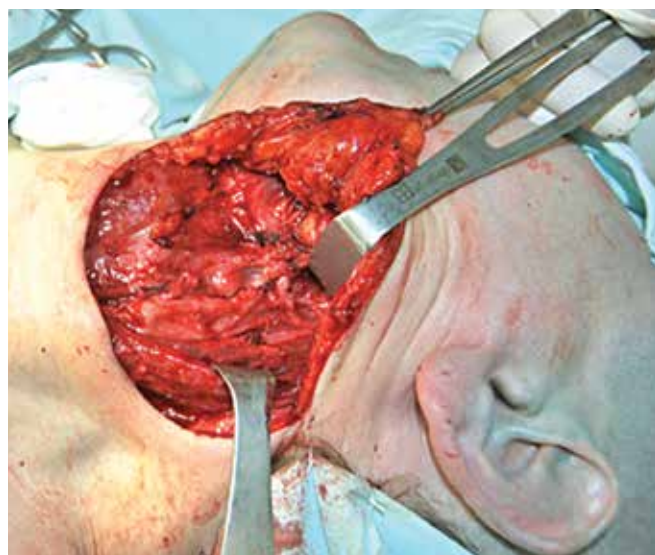


Рис. 9. Вид раны в процессе выделения сосудов реципиентной зоны

Fig. 9. Wound during selection of the recipient zone vessels

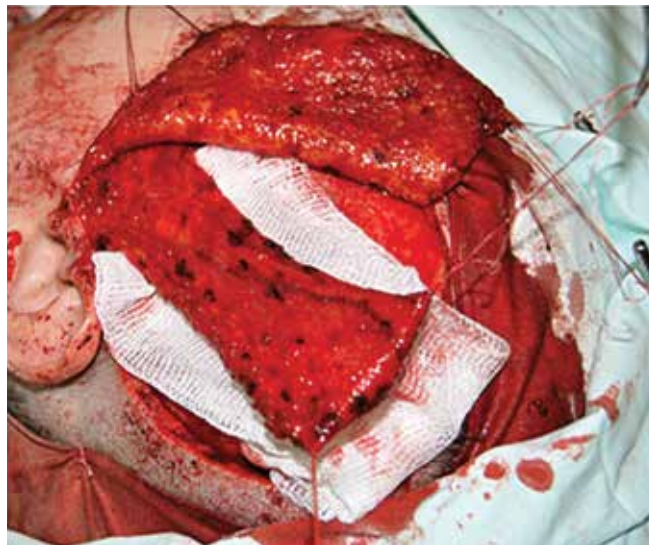


Рис. 10. Височный фасциально-апоневротический лоскут

Fig. 10. Temporal fascioaponeurotic flap



Рис. 11. Височный фасциально-апоневротический лоскут, адаптированный в полости рта

Fig. 11. Temporal fascioaponeurotic flap adapted in the oral cavity

Зачастую при раннем выявлении вторых опухолей методом выбора в лечении является использование CO_2 -лазера, позволяющего выполнить радикальное хирургическое вмешательство и не прибегать к реконструкции послеоперационного дефекта. Так, у пациента с 8 первично-множественными опухолями 5 из них были удалены с помощью CO_2 -лазера, еще одна опухоль у этого пациента удалена робот-ассистированным методом.

Заключение

По нашему мнению, с учетом высокого риска возникновения первично-множественных опухолей у пациентов, получивших лечение по поводу рака слизистых оболочек полости рта и ротоглотки, следует продолжать динамическое наблюдение этих больных в течение всей жизни. Очень важно информирование



Рис. 12. Вид полости рта спустя 2 мес после выполнения пластики послеоперационного дефекта височным фасциально-апоневротическим лоскутом

Fig. 12. Oral cavity 2 months after plastic surgery of the postoperative defect with a fascioaponeurotic flap



Рис. 13. Внешний вид пациентки и донорской зоны спустя 2 мес после выполнения пластики височным фасциально-апоневротическим лоскутом

Fig. 13. Appearance of the female patient and donor zone 2 months after plastic surgery with a temporal fascioaponeurotic flap

пациентов не только о возможности развития второй опухоли, но и о мерах профилактики, первых симптомах заболеваний различных локализаций и необходимости динамического наблюдения. С учетом полученных данных о сроках возникновения первично-множественных новообразований ограничение срока наблюдения 5-летним периодом может привести к позднему выявлению метакронных опухолей и невозможности использования для лечения малоинвазивных методик и органосохраняющих операций. Контрольные обследования должны включать инструментальные методы, в частности панэндоскопию. Такая схема наблюдения

позволяет выявлять опухоли на раннем этапе и добиваться лучших показателей выживаемости и качества жизни пациентов. В перспективе необходим поиск генетических маркеров развития первично-множественных опухолей для формирования персонализированного плана наблюдения пациентов с опухолями головы и шеи.

Лечение пациентов с первично-множественными опухолями требует индивидуального подхода как при определении объема вмешательства с учетом современных возможностей малоинвазивной хирургии, так и при выборе вариантов реконструкции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- González-García R., Naval-Gías L., Román-Romero L. et al. Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. *Head Neck* 2009;31(9):1168–80. DOI: 10.1002/hed.21088.
- Yamashita T., Araki K., Tomifuji M. et al. Clinical features and treatment outcomes of Japanese head and neck cancer patients with a second primary cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13(3):172–8. DOI: 10.1111/ajco.12599.
- Boakye E.A., Buchanan P., Hinyard L. et al. Incidence and risk of second primary malignant neoplasm after a first head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144(8):727–37. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.0993.
- Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358–414.
- Boakye E.A., Buchanan P., Hinyard L. et al. Trends in the risk and burden of second primary malignancy among survivors of smoking-related cancers in the United States. *Int J Cancer* 2019;145(1):143–53. DOI: 10.1002/ijc.32101.
- Jones A.S., Morar P., Phillips D.E. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;75(6):1343–53. DOI: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1343::aid-cnrcr2820750617>3.0.co;2-t.
- Adeel M., Siddiqi M.I. Metachronous second primary malignancy in head and neck cancer patients: is five years of follow-up sufficient. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2018;44(5):220–4. DOI: 10.5125/jkaoms.2018.44.5.220.
- Фролов И.М., Кудинова Е.А., Рожкова Н.И. Клинические и молекулярно-генетические особенности первично-

множественного рака. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2012;1(12):28–31. [Frolov I.M., Kudinova E.A., Rozhkova N.I. Clinical and molecular genetic features of primary multiple cancer. Vestnik Rossijskogo

nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia 2012;1(12):28–31. (In Russ.)].
9. Bunbanjerdasuk S., Vorasan N., Saethang T. et al. Oncoproteomic

and gene expression analyses identify prognostic biomarkers for second primary malignancy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Mod Pathol 2019;32(7):943–56. DOI: 10.1038/s41379-019-0211-2.

Вклад авторов

М.А. Кропотов: разработка дизайна исследования, проведение хирургического этапа лечения;
Л.П. Яковлева: разработка дизайна исследования, контроль проспективной группы исследования;
Л.Г. Жукова: экспертная оценка, статистическая обработка данных;
Г.О. Агабекян: графическое оформление статьи;
А.В. Ходос: анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Д.А. Сафаров: анализ полученных данных, научное редактирование;
П.А. Гавришчук, А.С. Вялов: сбор клинического материала;
М.С. Тигров: анализ литературы по теме статьи.

Authors' contributions

M.A. Kropotov: research design development, surgical stage of treatment;
L.P. Yakovleva: development of the study design, control of the prospective study group;
L.G. Zhukova: expert assessment, statistical data processing;
G.O. Agabekyan: graphic design of the article;
A.V. Khodos: analysis of the literature on the topic of the article, article writing;
D.A. Safarov: analysis of the data obtained, scientific editing;
P.A. Gavrishchuk, A.S. Vyalov: collection of clinical material;
M.S. Tigrov: analysis of the literature on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>
Л.П. Яковлева / L.P. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0002-7356-8321>
А.В. Ходос / A.V. Khodos: <https://orcid.org/0000-0001-5706-912X>
Д.А. Сафаров / D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Study approved by local bioethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 20.05.2022. Принята к публикации: 20.06.2022.

Article submitted: 20.05.2022. Accepted for publication: 20.06.2022.

Анализ выживаемости пациентов с прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы

Е.В. Бородавина, А.Ю. Шуринов, В.В. Крылов, К.Г. Васильев

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

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

Введение. Современное лечение дифференцированного рака щитовидной железы включает в себя хирургическое удаление щитовидной железы, проведение радиойодтерапии (РЙТ) с последующей гормонотерапией левотироксином. При наличии у пациента отдаленных метастазов РЙТ приобретает исключительную важность, становясь безальтернативным методом лечения. Однако при сниженной или утраченной способности опухолевых клеток поглощать радиоактивный йод (^{131}I) эффективность РЙТ резко уменьшается или полностью теряется. Развивается радиойодрефрактерность, при которой заболевание прогрессирует, несмотря на проводимую терапию. В настоящее время единственным признанным эффективным методом лечения радиойодрефрактерного рака щитовидной железы при прогрессировании заболевания является терапия тирозинкиназными ингибиторами. На основании результатов клинического исследования SELECT при непрямом сравнении с данными, полученными ранее в ходе клинического исследования DECISION, наиболее эффективным препаратом признан лenvатиниб.

Цель исследования – сравнительный анализ ответа на лечение и общей выживаемости в 2 группах пациентов с прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы. В 1-й группе продолжалась РЙТ в сочетании с супрессивной гормонотерапией левотироксином, во 2-й – при развитии радиойодрефрактерности назначался лenvатиниб.

Материалы и методы. В исследование включены 2 группы пациентов, проходивших в разное время лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. В 1-ю группу вошли пациенты с дифференцированным раком щитовидной железы, продолжавшие РЙТ до января 2015 г., несмотря на прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения ($n = 191$) (группа исторического контроля). Вторую группу ($n = 71$) составили больные, получающие лenvатиниб в 1-й линии таргетной терапии с января 2015 г. по март 2022 г., с момента рентгенологически подтвержденного прогрессирования опухоли по 1-й версии критериев оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) и установления факта радиойодрефрактерности.

Результаты. В группе исторического контроля ($n = 191$) на сегодняшний день живы 18 (9,4 %) пациентов, все они имели легочную миллиарную диссеминацию. Ни у одного больного не было зафиксировано полного или частичного ответа на лечение. У 83 (43,45 %) пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, у 108 (56,54 %) – прогрессирование заболевания. Количество курсов РЙТ варьировало от 9 до 27 (в среднем $13,0 \pm 3,4$ курса), суммарная активность за все время лечения – от 21 до 75 Гбк (в среднем $39,3 \pm 10,0$ Гбк). Общая выживаемость в среднем составила $80,0 \pm 20,3$ мес (min 54 мес, max 162 мес). Лучшие показатели общей выживаемости наблюдались у пациентов с медленным прогрессированием заболевания. В группе лenvатиниба медиана длительности терапии у пациентов, завершивших лечение, достигла 26,3 мес (1–52 мес). Ответ опухоли на лечение оценивался у 71 больного. По критериям RECIST 1.1 максимальный ответ был расценен как полный у 1 (1,41 %) пациента, как частичный – у 30 (42,45 %), как стабилизация заболевания – у 23 (32,39 %), как прогрессирование заболевания – у 13 (18,31 %). Медиана времени до оценки 1-го ответа на терапию составила 4 мес (2–8 мес), выживаемость без прогрессирования – 17,3 мес (95 % доверительный интервал 15,1–19,4 мес), медиана выживаемости без прогрессирования в подгруппе пациентов, ответивших на терапию лenvатинибом (с полным и частичным ответами), – 32,5 мес (95 % доверительный интервал 30,7–37,7 мес). Медиана общей выживаемости на момент анализа данных не достигнута.

Заключение. Сравнительный анализ показал, что подход к лечению больных прогрессирующим радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы, основанный на продолжении РЙТ, неверен. Он вынужденно применялся в те годы, когда терапия тирозинкиназными ингибиторами при данной патологии была недоступна. В настоящее время большинство пациентов с прогрессирующим радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы получают лenvатиниб в 1-й линии таргетной терапии, роль которой в лечении таких пациентов в настоящее время возрастает.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиоiodтерапия, радиоiodрефрактерность, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, лenvатиниб

Для цитирования: Бородавина Е.В., Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Васильев К.Г. Анализ выживаемости пациентов с прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):63–70. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-63-70

Survival analysis of patients with advanced metastatic differentiated thyroid cancer

E. V. Borodavina, A. Yu. Shurinov, V. V. Krylov, K. G. Vasilev

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

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

Introduction. Current treatment of differentiated thyroid cancer includes surgical resection of the thyroid gland, radioiodine therapy (RIT) followed by hormone therapy with levothyroxine. If a patient has distant metastases, radioiodine therapy gains vital importance, becoming a non-competitive method of treatment. However, with incomplete expressed or lost ability of tumor cells to absorb radioactive iodine (^{131}I), the effect of RIT occurs to be limited or completely lost. Radioactive iodine refractivity develops, in which the disease progresses despite ongoing therapy. Therapy with tyrosine kinase inhibitors for the progressive radioiodine-refractory thyroid cancer is currently the only recognized effective treatment. Based on the results of the SELECT study, in an indirect comparison with the data obtained earlier in the DECISION study, lenvatinib was found to be the most effective drug.

The study objective is to provide a comparative analysis of response to treatment and overall survival in two groups of patients with progressive metastatic differentiated thyroid cancer. In Group 1, treatment was based on continuing radioiodine therapy in combination with suppressive hormone therapy with levothyroxine; in Group 2, with the development of radioiodine refractivity, lenvatinib was prescribed.

Materials and methods. The study included two groups of patients treated at different times in the A. F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. Group 1 included patients who continued radioiodine therapy, despite disease progression on treatment (historical control group). This group ($n = 191$) consisted of patients with differentiated thyroid cancer who received radioiodine therapy until January 2015, when the criteria for radioactive iodine refractivity had not yet been established and there was no unified approach to such patients and no possibility of targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors. Group 2 ($n = 71$) consisted of patients receiving lenvatinib in the 1st line targeted therapy from January 2015 to March 2022, from the time of radiographically confirmed tumor progression according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) and establishing the fact of radioactive iodine refractivity.

Results. In the historical control group ($n = 19$) 18 (9.4 %) patients are alive to date. It should be specifically noted that all of them had a miliary dissemination in the lungs. None of the 191 patients had a complete or partial response to treatment. All patients had either disease stabilization (83 (43.45 %) patients), or disease progression (108 (56.54 %) patients). The number of RIT courses varied from 9 to 27, 13 ± 3.4 on average. The total dose for the entire treatment period varied from 21 to 75 GBq, 39.3 ± 10 on average. Overall survival averaged 80 ± 20.3 months (min 54 months, max 162 months). Patients with slow disease progression had the longest overall survival. In the lenvatinib group the median duration of therapy in patients who discontinued treatment reached 26.3 months (1–52 months). Tumor response to treatment was evaluated in 71 patients. According to the RECIST 1.1 criteria, the maximum response was regarded as complete in 1 (1.41 %) patient, as partial – in 30 (42.45 %) patients, as stable disease – in 23 (32.39 %) patients, as disease progression – in 13 (18.31 %) cases. The median time to evaluate the first response to treatment was 4 (2–8) months. PFS was 17.3 months (95 % confidence interval 15.1–19.4 months). The median PFS in the subgroup of patients who responded to lenvatinib therapy (with a complete and partial response) was 32.5 months (95 % confidence interval 30.7–37.7). The median overall survival at the time of data analysis was not reached.

Conclusion. A comparative analysis showed that the approach to the treatment of patients with progressive radioiod-refracted differentiated thyroid cancer based on continued radioiodine therapy is wrong. It was the only impelled option when tyrosine kinase inhibitors therapy for differentiated thyroid cancer was unavailable. Currently, the majority of patients with progressive radioiodrefracted differentiated thyroid cancer receive lenvatinib in the first line targeted therapy. The role of this therapy in the treatment of patients with radioiodrefracted differentiated thyroid cancer is currently increasing. The promising prospects for the synthesis of new targeted drugs are becoming obvious, such as the need for further research and comparison of drugs already in use as well.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, radioactive iodine refractivity, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, lenvatinib

For citation: Borodavina E.V., Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Vasilev K.G. Survival analysis of patients with advanced metastatic differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):63–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-63-70

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространенной онкологической патологией органов эндокринной системы и имеет устойчиво сохраняющуюся тенденцию к росту заболеваемости. По данным онкологического регистра, в 2020 г. на территории России заболеваемость РЩЖ составила 125 случаев на 100 тыс. населения [1]. В качестве адъювантного лечения проводится радиойодтерапия (РЙТ). Она является безальтернативным методом терапии при наличии отдаленных метастазов дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ), а также в стратифицированных случаях потенциально высокого риска рецидива опухоли в области первичного очага [2, 3]. Метод РЙТ основан на уникальном родстве атомов йода к фолликулярному эпителию щитовидной железы, а также к клеткам ДРЩЖ, сохранившим функцию поглощения йода. Эффективность РЙТ клинически доказана, в научных сообществах продолжают лишь дискуссии относительно вводимых активностей ^{131}I как для абляции остаточной тиреоидной ткани, так и для лечения остаточной болезни и отдаленных метастазов [4]. В случае утраты (или исходного отсутствия) функции поглощения йода пациенты оказываются резистентными к РЙТ и попадают в группу неблагоприятного прогноза [5].

Термин «радиойодрефрактерность» (РЙР) впервые прозвучал в сентябре 2012 г. на международном экспертном совете, в рамках которого был согласован алгоритм действий при ДРЩЖ, устойчивом к РЙТ, дано определение РЙР [6], а также сформулированы ее критерии, хорошо известные в настоящее время и широко используемые всеми специалистами в отношении тактики ведения таких пациентов. Главным выводом, сделанным в результате многолетних наблюдений, является то, что вероятность излечения больных с радиойодрефрактерным ДРЩЖ при дальнейшем продолжении РЙТ крайне низка, поэтому ее продолжение является нецелесообразным, а иногда и потенциально опасным. Однако существует историческая группа пациентов (которых начали лечить до эры тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ)), у которых РЙТ продолжалась многие годы, несмотря на отсутствие явного эффекта и/или при прогрессировании заболевания на фоне проводимой терапии.

В настоящее время при прогрессировании процесса пациентам с радиойодрефрактерным ДРЩЖ рекомендована терапия ТКИ сорафенибом и ленватинибом. Общенациональная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network) и все отечественные клинические рекомендации рассматри-

вают ленватиниб в качестве препарата выбора в 1-й линии терапии радиойодрефрактерного ДРЩЖ [7, 8]. На сегодняшний день не существует возможности провести прямое сравнение эффективности двух данных методов лечения, поскольку это будет заведомо неправильным. Поэтому единственным способом выявить преимущество того или иного метода является сравнение группы, в которой применялись современные подходы к лечению радиойодрефрактерного ДРЩЖ, с группой исторического контроля.

Цель исследования — анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в 2 группах пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ: группе исторического контроля (продолжение РЙТ без ТКИ) и группе пациентов, получавших ТКИ без продолжения РЙТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 2 группы пациентов, проходивших в разное время лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. В 1-ю группу вошли больные, продолжавшие РЙТ, несмотря на прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения (группа исторического контроля). Данную группу ($n = 191$) составили пациенты с ДРЩЖ, получавшие РЙТ до января 2015 г., когда еще не были определены критерии РЙР, не было выработано единого подхода к таким больным, отсутствовала возможность проведения таргетной терапии ТКИ. Вторую группу ($n = 71$) составили пациенты, получающие ленватиниб в 1-й линии таргетной терапии с января 2015 г. по март 2022 г., с момента рентгенологически подтвержденного прогрессирования опухоли по 1-й версии критериев оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) и установления факта РЙР [9]. В исследование включены пациенты старше 18 лет с гистологически верифицированным ДРЩЖ и прогрессирующим опухолевым процессом. Критерии исключения: наличие противопоказаний к назначению ленватиниба, указанные в инструкции по применению препарата [10]. Первичной конечной точкой исследования была оценка общей выживаемости (ОВ).

Медицинские данные пациентов были формализованы и внесены в электронные таблицы. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе исторического контроля не оценивали, так как не у всех пациентов в медицинской документации в тот период времени четко указывали размер и количество

метастатических очагов. В группе больных, получавших ленватиниб, ВБП рассматривали как период от начала терапии данным препаратом до даты выявления прогрессирования заболевания или даты смерти пациента.

Общую выживаемость в обеих группах рассчитывали от начала РИТ при выявлении отдаленного метастазирования до даты последнего наблюдения за пациентом или его смерти от любой причины. Ответ на лечение при наличии измеряемых опухолевых очагов оценивали по критериям RECIST 1.1. Объективным ответом считали полный (ПО) или частичный ответ (ЧО), достижением контроля над опухолевым процессом — стабилизацию заболевания в течение 2 мес и более. Критериями стабилизации заболевания были отсутствие изменения таргетных очагов по данным инструментальных методов обследования и увеличения уровня онкомаркеров (тиреоглобулина и антител к нему).

Полученные результаты анализировали с помощью статистических методов с использованием коммерчески доступного блока статистических программ [11, 12]. Выживаемость оценивали по методу Каплана—Майера. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Группа исторического контроля. Возраст пациентов варьировал от 22 до 96 лет (средний возраст $63 \pm 17,5$ года). Среди пациентов было 132 (69,1 %) женщины и 59 (30,9 %) мужчин. На момент начала РИТ 158 (82,7 %) пациентов имели удовлетворительный соматический статус (0–1 балл) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), у 33 (17,27 %) больных его оценивали в 2–3 балла. Доминирующим гистологическим типом опухоли был папиллярный РЩЖ (у 143 (74,8 %) пациентов); фолликулярный РЩЖ выявлен у 48 (25,2 %) пациентов. Более 2 пораженных зон наблюдалось у 151 (79,05 %) больного.

У 164 (85,86 %) больных диагностировано метастатическое поражение легких, у 68 (35,60 %) — лимфатических узлов шеи, у 48 (25,13 %) — лимфатических узлов средостения. В исследование также были включены 54 (28,27 %) пациента с метастазами в кости, у 9 (4,71 %) пациентов выявлено метастатическое поражение печени, у 3 (1,57 %) — мягких тканей (кожи). Больные с метастатическим поражением головного мозга, пищевода и других органов и тканей не попали в данную группу, так как проведение у них РИТ на фоне отмены тироксина за 21 день до госпитализации не представлялось возможным. Этим пациентам назначали только симптоматическую терапию, в некоторых случаях — дистанционную лучевую терапию (см. таблицу).

Группа пациентов, получавших ленватиниб. Возраст пациентов варьировал от 31 до 79 лет (средний возраст $61,9 \pm 11,3$ года). Среди больных было 42 (59,15 %) жен-

щины и 29 (40,85 %) мужчин. На момент начала терапии ленватинибом 44 (76,06 %) пациента имели удовлетворительный соматический статус (0–1 балл) по шкале ECOG, у 17 (23,94 %) больных он оценен в 2–3 балла. Доминирующим гистологическим типом опухоли у 59 (83,10 %) пациентов был папиллярный РЩЖ. Фолликулярный РЩЖ имели 7 (9,86 %) пациентов, гюртлеклеточный — 4 (5,64 %), мукоэпидермоидный — 1 (1,41 %). У 44 (61,97 %) больных были метастазы в 2 и более органах. У 66 (92,96 %) пациентов диагностировано метастатическое поражение легких, у 27 (38,04 %) — лимфатических узлов шеи, у 14 (19,7 %) — лимфатических узлов средостения. В исследование также были включены 17 (23,94 %) пациентов с метастазами в кости, у 6 (8,45 %) больных выявлено метастатическое поражение печени, у 5 (7,04 %) — головного мозга, у 8 (11,27 %) — неоперабельные рецидивы в ложе щитовидной железы, у 2 (2,82 %) — пищевода, у 2 (2,82 %) — надпочечников, у 3 (4,23 %) — мягких тканей (кожи) (см. таблицу). Все больные получали ленватиниб в стартовой дозе 24 мг в сутки в соответствии с инструкцией по применению препарата [10].

Контрольное обследование пациентов в течение всего периода наблюдения проводилось в соответствии с локальными госпитальными стандартами каждые 3–4 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) шеи, органов грудной клетки и других зон. Больным с метастазами в кости выполняли остеосцинтиграфию, с метастазами в головном мозге — КТ или МРТ головы с контрастным усилением.

Результаты

В группе исторического контроля ($n = 191$) на сегодняшний день живы 18 (9,4 %) пациентов, все они имели легочную миллиарную диссеминацию. Ни у одного больного не было зафиксировано ПО или ЧО на лечение. У 83 (43,45 %) пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, у 108 (56,54 %) — прогрессирование заболевания. Количество курсов РИТ варьировало от 9 до 27 (в среднем $13,0 \pm 3,4$ курса), суммарная активность за все время лечения — от 21 до 75 ГБк (в среднем $39,3 \pm 10,0$ ГБк). Общая выживаемость в среднем составила $80,0 \pm 20,3$ мес (min 54 мес, max 162 мес). Лучшие показатели ОВ наблюдались у пациентов с медленным прогрессированием заболевания. Достоверно известно, что у 4 больных в течение жизни был выявлен лейкоз, у 3 — рак слюнной железы, у 1 — рак легкого и у 1 — рак мочевого пузыря (суммарно 4,71 % от общего числа пациентов).

В группе пациентов, получавших ленватиниб, при медиане наблюдения 19,5 мес (2–51 мес) на момент анализа данных лечение продолжал 51 (71,83 %) больной,

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Группа пациентов, получавших ленватиниб Group of patients receiving lenvatinib		Группа исторического контроля Historical control group	
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
Пол, n: Sex, n:				
мужской male	29	40,85	59	30,90
женский female	42	59,15	132	69,10
Соматический статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), баллы: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status:				
0–1	44	76,06	158	82,72
2–3	17	23,94	33	17,27
Гистологический вариант, n: Histological subtype, n:				
папиллярный papillary	59	83,10	143	74,80
фолликулярный follicular	7	9,86	48	25,20
гюртлеклеточный hürthle cell	4	5,64	—	—
мукоэпидермоидный mucoepidermoid	1	1,41	—	—
Число пораженных зон, n: Number of affected areas, n:				
1–2	27	38,03	40	20,95
более 2 more than 2	44	61,97	151	79,05
Локализация метастазов, n: Localization of metastases, n:				
легкие lungs	66	92,96	164	85,86
лимфатические узлы шеи neck lymph nodes	27	38,04	68	35,60
лимфатические узлы средостения mediastinal lymph nodes	14	19,70	48	25,13
кости bones	17	23,94	54	28,27
местный рецидив local recurrence	8	11,27	—	—
печень liver	6	8,45	9	4,71
головной мозг brain	5	7,04	—	—
мягкие ткани soft tissues	3	4,23	3	1,57
пищевод esophagus	2	2,82	—	—
надпочечник adrenal gland	2	2,82	—	—

20 (28,17 %) — завершили его. Причинами прекращения терапии послужили прогрессирование заболевания

(в 6 (8,45 %) случаях), смерть (в 8 (11,27 %) случаях), непереносимая токсичность (в 6 (8,45 %) случаях).

Медиана длительности терапии в группе пациентов, завершивших лечение, достигла 26,3 мес (1–52 мес). Ответ опухоли на лечение определялся у 71 больного. По критериям RECIST 1.1 максимальный ответ был расценен как ПО у 1 (1,41 %) пациента, как ЧО – у 30 (42,45 %), как стабилизация заболевания – у 23 (32,39 %), как прогрессирование заболевания – у 13 (18,31 %). У 4 (5,64 %) больных ответ на лечение не определяли, так как период приема лenvатиниба был менее 4 мес. Медиана времени до оценки 1-го ответа на терапию составила 4 мес (2–8 мес), ВБП – 17,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 15,1–19,4 мес), медиана ВБП в подгруппе пациентов, ответивших на терапию лenvатинибом (с ПО и ЧО), – 32,5 мес (95 % ДИ 30,7–37,7). Медиана ОВ на момент анализа данных не достигнута.

Обсуждение

Согласно установленным критериям РЙР, РЙТ считается неэффективной при отсутствии накопления ^{131}I хотя бы в 1 опухолевом очаге, прогрессировании опухоли на фоне лечения и отсутствии положительного эффекта при суммарной терапевтической активности ^{131}I >600 мКи [5]. В период до утверждения критериев РЙР РЙТ продолжалась у пациентов с ДРЩЖ с прогрессированием заболевания до развития осложнений или фатального прогрессирования. В нашем одноцентровом рандомизированном неконтролируемом исследовании при анализе данных отмечено применение гораздо более высоких суммарных активностей ^{131}I , использованных для РЙТ (от 21 до 75 ГБк). При этом было доказано, что такие пациенты имели относительно небольшую ОВ (в среднем $80 \pm 20,3$ мес). Также в группе исторического контроля у 4,71 % больных выявлены вторые опухоли. Вероятно, их развитие является отдаленным последствием избыточно проведенной РЙТ. В группе лenvатиниба на момент анализа данных медиана ОВ не была достигнута. Ограничением данного исследования был короткий период наблюдения, что не позволяет провести сравнение ОВ между группой исторического контроля и группой пациентов, получавших лечение лenvатинибом.

Большинство нежелательных явлений, связанных с применением данного препарата, были нетяжелыми, обратимыми (путем назначения симптоматической терапии) и не отличались от выявленных ранее в ходе клинических исследований [13, 14]. Ни у одного пациента группы исторического контроля не отмечались ПО и ЧО, в то время как в группе лenvатиниба у 1 (1,41 %) больного зафиксирован ПО и у 30 (42,45 %) – ЧО. В исторической группе не удалось определить ВБП, поскольку критерии RESIST 1.1 широко стали применяться для оценки ответа опухоли на лечение лишь с 2009 г. [15]. В группе лenvатиниба этот показатель составил 17,3 мес (95 % ДИ 15,1–19,4 мес), а у ответивших на лечение пациентов – 32,5 мес (95 % ДИ 30,7–37,7 мес). Частота контроля над заболеванием в 1-й группе оказалась равной 43,45 %, а во 2-й – достигла 76,25 %.

Заключение

Сравнительный анализ показал, что подход к лечению больных прогрессирующим радиойодрефрактерным ДРЩЖ, основанный на продолжении РЙТ, неверен. Он вынужденно применялся в те годы, когда терапия ТКИ при ДРЩЖ была недоступна. В настоящее время большинство пациентов с прогрессирующим радиойодрефрактерным ДРЩЖ получают лenvатиниб в 1-й линии таргетной терапии. Но, к сожалению, до сих пор могут встречаться случаи необоснованного продолжения РЙТ, введение некорректных активностей ^{131}I при ее проведении, а также несвоевременное назначение ТКИ. Данные, полученные нами в процессе исследования, позволяют подтвердить тенденцию к увеличению ОВ и ВБП в группе пациентов с прогрессирующим радиойодрефрактерным ДРЩЖ, получавших таргетную терапию. Однако для подтверждения данной гипотезы требуется проведение крупных рандомизированных клинических исследований. Роль таргетной терапии в лечении пациентов с радиойодрефрактерным ДРЩЖ в настоящее время возрастает. Перспективы синтеза новых таргетных препаратов становятся очевидными, так же как и необходимость дальнейшего изучения и сравнения уже применяющихся лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf>. [The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of National Medical Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf>. (In Russ.)].
2. Tuttle R., Ahuja S., Avram A. et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ^{131}I therapy in differentiated thyroid cancer: a Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association

- of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29(4):461–70. DOI: 10.1089/thy.2018.0597.
3. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 640–647. [Kaprin A.D., Mardynsky Yu.S. Therapeutic radiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. Pp. 640–647. (In Russ.)].
 4. Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В. Радиойодабляция при раке щитовидной железы. Исторические и современные аспекты. Обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия 2021;4(4):9–19. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19. [Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Borodavina E.V. Radioiodablation in thyroid cancer. Historical and modern aspects. Literature review. *Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya* = *Oncological Journal: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy* 2021; 4(4):9–19. (In Russ.)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19.
 5. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии радиойодрезистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2014;(3):4–9. [Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. *Opukholi golovy i shei* = *Head and Neck Tumors* 2014;(3):4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9.
 6. Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
 7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma Version 2.2022. May 5, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
 8. Клинические рекомендации: дифференцированный рак щитовидной железы (утв. Минздравом России, 2020). Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-differentsirovannyi-rak-shchitovidnoi-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>. [Clinical recommendations: differentiated thyroid cancer (approved by the Ministry of Health of Russia, 2020). (In Russ.)]. Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-differentsirovannyi-rak-shchitovidnoi-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>.
 9. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 10. Инструкция по медицинскому применению препарата леватиниб. Регистрационный номер ЛП-003398 (с изменениями от 26.02.2019). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=114f1065-4daa-4dc4-9d0f-0ee1ee14377e&t= [Instruction on medical use of lenvatinib. Registration number ЛП-003398 (as amended on 26.02.2019). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=114f1065-4daa-4dc4-9d0f-0ee1ee14377e&t= (In Russ.)].
 11. IBM SPSS Statistics. Available at: <http://www.predictive.ru/software/statistics.htm>.
 12. StatSoft. Available at: <http://statsoft.ru>.
 13. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость леватиниба при радиойодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):65–72. [Borodavina E.V., Isaev P.A., Shurinov A.Yu. et al. Efficacy and tolerability of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter observational study in the Russian Federation. *Opukholi golovy i shei* = *Head and Neck Tumors* 2020;10(1):65–72. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72.
 14. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
 15. Nishino M., Jagannathan J.P., Ramaiya N.H., Van den Abbeele A.D. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(2):281–9. DOI: 10.2214/AJR.09.4110.

Вклад авторов

Е.В. Бородавина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.Ю. Шуринов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;

В.В. Крылов: редактирование статьи, научное руководство исследованием;

К.Г. Васильев: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

E.V. Borodavina: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained (including statistical), review of publications on the topic of the article, article writing;

A.Yu. Shurinov: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article;

V.V. Krylov: article editing, scientific guidance of the research;

K.G. Vasilev: analysis of the data obtained (including statistical), review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.Ю. Шуринов / A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

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

К.Г. Васильев / K.G. Vasilev: <https://orcid.org/0000-0001-5389-9265>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

Соблюдение правил биоэтики и прав пациентов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 15.06.2022. **Принята к публикации:** 25.07.2022.

Article submitted: 15.06.2022. **Accepted for publication:** 25.07.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-71-78



Диагностическая и прогностическая значимость выявления мутаций в генах *BRAF*, *TERT*, *RAS* и транслокаций *RET/PTC* и *PAX8/PPARG* в материале тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы IV цитологической категории (Bethesda, 2017)

А.А. Мусаелян^{1,2}, С.В. Лапин¹, В.Д. Назаров¹, Е.С. Козорезова³, С.Л. Воробьев³, С.В. Орлов^{1,2}

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии»; Россия, 354376 Краснодарский край, Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177;

³ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2

Контакты: Арам Ашотович Мусаелян a.musaelyan8@gmail.com

Введение. Тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием является «золотым стандартом» в диагностике узлов щитовидной железы. Однако в 1/3 случаев наблюдаются неопределенные результаты (категории III–V по классификации Bethesda Thyroid Classification 2017). Наиболее распространенной и сложной для интерпретации является цитологическая категория IV.

Цель исследования – определение диагностической и прогностической значимости молекулярно-генетического исследования материала тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с узлами щитовидной железы категории IV по классификации Bethesda (2017).

Материалы и методы. В исследование вошли операционные образцы щитовидной железы, полученные от пациентов, у которых в ходе цитологического исследования выявлена патология цитологической категории IV по классификации Bethesda (2017). Первая группа включала образцы 143 больных с образованиями щитовидной железы, 2-я группа – цитологический материал 45 больных. Мутация V600E в гене *BRAF*, а также мутации в генах *RAS* (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*) выявляли с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции, а транслокации *RET/PTC1*, *RET/PTC3* и *PAX8/PPARG* – с использованием полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Для выявления мутаций в промоторной области гена *TERT* применяли секвенирование по Сэнгеру.

Результаты. В 1-й группе распространенность исследуемых мутаций при раке щитовидной железы составила 35,1 %. Из них в 8,8 % случаев наблюдалась мутация V600E в гене *BRAF*, в 24,6 % – мутации в генах *RAS*, в 1,8 % – в гене *TERT*. Мутация C228T в гене *TERT* обнаружена в 1 случае широкоинвазивной гюртлеклеточной карциномы щитовидной железы. Распространенность мутаций в доброкачественных образованиях составила 4,7 %. В них обнаружены также мутации в генах *RAS*. В 1-й группе мутация *BRAF* V600E была связана с наличием экстрагистеоидной инвазии ($p = 0,024$), сосудистой инвазии ($p = 0,018$) и метастазов в лимфатических узлах ($p = 0,018$). Во 2-й группе при использовании генетической панели чувствительность и специфичность оказались равны 36,4 и 93,9 % соответственно. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 66,7 и 81,6 % соответственно. В обеих группах транслокаций *RET/PTC* и *PAX8/PPARG* выявлено не было.

Заключение. Исследуемая молекулярно-генетическая панель обладает высокой специфичностью в отношении карцином и позволяет дополнить цитологическую диагностику материала категории IV по классификации Bethesda. Наличие мутации V600E в гене *BRAF* связано с агрессивным морфологическим паттерном.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, молекулярно-генетическая диагностика, тонкоигольная аспирационная биопсия, Bethesda IV, *BRAF*, *TERT*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPARG*

Для цитирования: Мусаелян А.А., Лапин С.В., Назаров В.Д. и др. Диагностическая и прогностическая значимость выявления мутаций *BRAF*, *TERT*, *RAS*, *RET/PTC* и *PAX8/PPARG* в материале тонкоигольной аспирационной биопсии

узлов щитовидной железы IV цитологической категории (Bethesda, 2017). Опухоли головы и шеи 2022;12(2):71–8.
DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-71-78

Diagnostic and prognostic significance of detecting mutations in the *BRAF*, *TERT*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPARG* in the material of fine needle aspiration biopsy thyroid nodules in the IV cytological group (Bethesda, 2017)

A.A. Musaelyan^{1,2}, S.V. Lapin¹, V.D. Nazarov¹, E.S. Kozorezova³, S.L. Vorobyev³, S.V. Orlov^{1,2}

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197101, Russia;

²Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Veseloe Village, Sochi, Adler Dstr., Krasnodar Territory 354376, Russia;

³National Center of Clinical Morphological Diagnostics; Bld. 2, 8 Oleko Dundicha St., St. Petersburg 192283, Russia

Contacts: Aram Ashotovich Musaelyan a.musaelyan8@gmail.com

Introduction. Fine needle aspiration biopsy followed by cytological examination is the gold standard in the diagnosis of thyroid nodules. However, up to one third of cases represent an indeterminate result (Bethesda Thyroid Classification, 2017) III–V). Among such cases, category IV is the most common and most difficult to interpret (Bethesda, 2017). **The study objective** is to determination of the diagnostic and prognostic significance of the molecular genetic study of the fine needle aspiration biopsy material in patients with thyroid nodules with the cytological category Bethesda, IV.

Materials and methods. The study included surgical thyroid samples obtained from patients whose cytological examination revealed pathology of cytological category IV according to the Bethesda classification (2017). Group 1 included surgical samples from 143 patients with thyroid lesions, and Group 2 – cytological material from 45 patients. Determination of the *BRAF* V600E mutation, mutations in the *RAS* genes (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*) was carried out using allele-specific polymerase chain reaction, and the *RET/PTC1*, *RET/PTC3* and *PAX8/PPARG* translocations were determined using reverse transcription polymerase chain reaction. Sanger sequencing was used to detect mutations in the promoter region of the *TERT* gene.

Results. In Group 1, an overall prevalence of the studied mutations in thyroid cancer was 35.1 %: 8.8 % of cases were mutation *BRAF* V600E, 24.6 % – mutations in the *RAS* genes, 1.8 % – mutation C228T in the *TERT* gene. The C228T mutation in the *TERT* gene was found in 1 case of widely invasive Hurtle cell carcinoma. The prevalence of mutations in benign formations was 4.7 %. Mutations in *RAS* genes were also found in them in Group 1, mutation *BRAF* V600E was associated with the presence of extrathyroid invasion ($p = 0.024$), vascular invasion ($p = 0.018$), and lymph node metastases ($p = 0.018$). In Group 2, using the genetic panel sensitivity and specificity were equal: 36.4 and 93.9 %, respectively. Positive and negative predictive values were 66.7 and 81.6 %, respectively. No *RET/PTC* and *PAX8/PPARG* translocations were found in Groups 1 and 2.

Conclusion. The investigated molecular genetic panel, having a high specificity for carcinomas, will make it possible to supplement the cytological diagnostics of material in the category Bethesda, IV. *BRAF* V600E was associated with an aggressive morphological pattern.

Key words: thyroid cancer, molecular genetic diagnostics, fine needle aspiration biopsy, Bethesda IV, *BRAF*, *TERT*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPARG*

For citation: Musaelyan A.A., Lapin S.V., Nazarov V.D. et al. Diagnostic and prognostic significance of detecting mutations in the *BRAF*, *TERT*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPARG* in the material of fine needle aspiration biopsy thyroid nodules in the IV cytological group (Bethesda, 2017). Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors 2022;12(2):71–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-71-78

Введение

Широкая доступность и активное использование в клинической практике ультразвукового исследования щитовидной железы (ЩЖ) привели к значительному увеличению частоты обнаружения узловых образований. Это, в свою очередь, обусловило рост числа тонкоигольных аспирационных биопсий (ТАБ) узлов с последующим цитологическим исследованием. За последние 20 лет этот метод исследования стал использоваться в 5–7 раз чаще [1]. Вместе с тем в ЩЖ выявляют все

больше узловых образований с неопределенными цитологическими результатами. Их доля достигает 30 % [2].

Согласно Bethesda Thyroid Classification (Bethesda, 2017), неопределенные цитологические результаты подразделяются на 3 категории (Bethesda III–V) [3]. Одной из самых сложных в интерпретации и наиболее распространенной (около 10 % всех случаев ТАБ) является категория IV – фолликулярная неоплазия или подозрение на нее [4]. Риск наличия злокачественного процесса при данной категории варьирует от 25 до 40 %

[3]. Это обусловлено тем, что дифференциальная диагностика образований, имеющих фолликулярный паттерн, на цитологическом уровне, как правило, невозможна в связи со схожестью картины [5]. Для постановки диагноза «фолликулярная карцинома» необходимо выявить такие характерные признаки данного заболевания, как капсулярная и/или сосудистая инвазия, которые можно обнаружить лишь в ходе полноценного гистологического исследования операционного материала [6].

Исходя из того что узловые образования категории IV по классификации Bethesda могут иметь злокачественный характер, в большинстве случаев проводится гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия. По результатам морфологического исследования операционного материала у 80 % пациентов новообразования оказываются доброкачественными. В некоторых случаях после лобэктомии обнаруживают злокачественный процесс, и объем операции расширяется — выполняется тиреоидэктомия [7]. Проведение избыточных по объему и повторных оперативных вмешательств сопряжено с риском возникновения осложнений, а также со значительными экономическими затратами [8]. Таким образом, необходима более точная предоперационная оценка риска развития злокачественного процесса с целью выработки оптимальной хирургической тактики.

В последнее время прояснилась роль молекулярной биологии при раке ЩЖ, что позволило внедрить в клиническую практику генетическое исследование цитологического материала с целью объективизации онкологического процесса, особенно на предоперационном этапе. Определение точечных мутаций в гене *BRAF*, генах семейства *RAS* (*KRAS*, *NRAS*, *HRAS*), а также транслокаций *RET/PTC1*, *RET/PTC3* и *PAX8/PPARG* у пациентов с узловыми образованиями категорий III–V по Bethesda является одним из наиболее объективных методов оценки риска наличия злокачественной опухоли ЩЖ [9]. При данной патологии наблюдались мутации в промоторном регионе гена *TERT*, которые представляют собой специфичный неблагоприятный прогностический маркер [10]. Однако исследований, посвященных диагностической и прогностической значимости выявления перечисленных мутаций в цитологическом материале категории IV по Bethesda, крайне мало.

Цель исследования — определение диагностической и прогностической значимости молекулярно-генетического тестирования материала ТАБ у пациентов с узлами щитовидной железы категории IV по классификации Bethesda.

Материалы и методы

В исследование вошли операционные образцы ЩЖ, полученные от пациентов, у которых в ходе ци-

тологического исследования выявлена патология категории IV по классификации Bethesda (2017). В 1-ю группу был включен ретроспективно собранный гистологический материал 143 пациентов с образованиями в ЩЖ. В зависимости от результатов гистологического исследования образцы опухолей этой группы были разделены на 2 подгруппы: злокачественные ($n = 57$) и доброкачественные ($n = 86$) образования.

Во 2-ю группу вошли образцы пациентов, у которых были выявлены мутации в цитологическом материале категории IV по классификации Bethesda (2017). Образцы были представлены предметным стеклом с цитологическим материалом или клеточной взвесью жидкостной биопсии. Также по этой группе были собраны данные о гистологическом исследовании операционного материала.

В 1-й группе оценивали распространенность и прогностическую значимость мутаций в генах *BRAF*, *RAS*, *TERT* и транслокаций *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPARG* в операционном материале. Во 2-й группе анализировали диагностическую значимость молекулярно-генетической панели в материале ТАБ (патология категории IV по классификации Bethesda).

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на сбор биологического материала и клинических данных, а также на проведение молекулярно-генетического исследования. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов 1-й и 2-й групп представлена в табл. 1.

У всех пациентов, участвующих в исследовании, определяли мутацию V600E в гене *BRAF*, в промоторном регионе гена *TERT*, в 12, 13, 61-м кодонах гена *KRAS*, в 12, 13, 61-м кодонах гена *HRAS* и в 61-м кодоне гена *NRAS*, а также транслокаций *RET/PTC1*, *RET/PTC3* и *PAX8/PPARG*. У больных 1-й группы, у которых были обнаружены мутации в гистологическом материале, дополнительно выявляли данные абберрации в соответствующих архивных предметных стеклах с окрашенным цитологическим материалом.

Экстракция ДНК. Выделение ДНК и РНК из парафиновых блоков проводили с помощью набора AllPrep DNA/RNA FFPE Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Перед экстракцией ДНК/РНК из цитологического материала на предметном стекле выполняли снятие образца со стекла с помощью одноразового хирургического лезвия с последующим элюированием лизирующим буфером в эпипендорф.

Начальная часть преаналитического этапа включала центрифугирование клеточной взвеси при 13400 об./мин в течение 5 мин с последующим удалением надосадочной жидкости. Далее выделение ДНК и РНК из 2 типов цитологического материала было общим и проводилось с использованием набора

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinico-morphological characteristic of patients included in the study

Характеристика Characteristic	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	43 (30,1) 100 (69,9)	9 (18,2) 36 (81,8)
Средний возраст на момент постановки диагноза (ИКР), лет Median age at diagnosis (IQR), years	45 (36–55)	41 (35–50)
Размер опухоли: Tumor size: среднее значение $\pm$ SD, см mean $\pm$ SD, cm ≤ 1 см, <i>n</i> (%) ≤ 1 cm, <i>n</i> (%) >1 см, <i>n</i> (%) >1 cm, <i>n</i> (%)	2,29 $\pm$ 1,48 25 (17,5) 118 (82,5)	2,11 $\pm$ 1,21 8 (18,2) 37 (81,8)
Гистологический тип (код ICD-O), <i>n</i> (%): Histological type (ICD-O code), <i>n</i> (%): папиллярная карцинома papillary thyroid carcinoma (8260/3) папиллярная микрокарцинома papillary microcarcinoma (8341/3) фолликулярный вариант папиллярной карциномы follicular variant of papillary thyroid carcinoma (8340/3) минимально инвазивная minimally invasive (8335/3) широкоинвазивная widely invasive (8330/3) инкапсулированная, с сосудистой инвазией encapsulated angioinvasive (8339/3) гюртлеклеточная карцинома hurthle cell carcinoma (8290/3) низкодифференцированная карцинома poorly differentiated thyroid carcinoma (8337/3) фолликулярная аденома follicular adenoma (8330/0) гюртлеклеточная аденома hurthle cell adenoma (8290/0) диффузно-узловой аденоматозный зоб diffuse adenomatous goiter (N/A)	6 (4,2) 3 (2,1) 24 (16,7) 11 (7,7) 4 (2,8) 1 (0,7) 6 (4,2) 1 (0,7) 65 (45,5) 17 (11,9) 5 (3,5)	1 (2,2) 1 (2,2) 9 (20,0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 26 (57,9) 2 (4,4) 6 (13,3)
Стадия pT, <i>n</i> (%): pT stage, <i>n</i> (%): pT1a pT1b pT2 pT3	19 (33,3) 18 (31,6) 17 (29,8) 3 (5,3)	5 (45,5) 5 (45,5) 1 (9,0) 0 (0)
Поражение лимфатических узлов, <i>n</i> (%): Lymph node, <i>n</i> (%): pN0 pN1	54 (94,7) 3 (5,3)	10 (90,9) 1 (9,1)

Экстратиреоидная инвазия, <i>n</i> (%): Extrathyroidal extension, <i>n</i> (%): нет no да yes	48 (84,2) 9 (15,8)	8 (72,7) 3 (27,3)
Сосудистая инвазия, <i>n</i> (%): Vascular embolism invasion, <i>n</i> (%): нет no да yes	54 (94,7) 3 (5,3)	10 (90,9) 1 (9,1)
Мультифокальность, <i>n</i> (%): Multifocality, <i>n</i> (%): нет no да yes	51 (89,5) 6 (10,5)	7 (63,6) 4 (36,4)

Примечание. ИКР – интерквартильный размах; SD – стандартное отклонение.

Note. IQR – interquartile range; SD – standard deviation.

реагентов «РеалБест экстракция 100» (АО «Вектор-Бест», Россия) согласно инструкции производителя. Оценка количества и качества нуклеиновой кислоты, полученной в ходе экстракции из блоков и цитологических образцов, осуществлялась с помощью спектрофотометра BioDrop UV/VIS (SERVA, Германия).

Детекция aberrаций в исследуемых генах. Определение мутации V600E в гене *BRAF* осуществлялось с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом кривых плавления [11]. Кроме того, для увеличения специфичности и чувствительности реакции была изменена последовательность аллель-специфических праймеров: добавлено искусственное несоответствие в предпоследнем основании. Амплификация в ходе ПЦР была выполнена с использованием набора iTaq Universal SYBR® Green (Bio-Rad, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Исследование мутаций в промоторном регионе гена *TERT* выполнялось с помощью секвенирования по Сэнгеру. Амплификация промоторного участка, включавшего мутации C228T и C250T, проведена с использованием ранее описанных праймеров [12]. Полимеразная цепная реакция осуществлялась в 20 мкл реакционной смеси, включавшей 10 мкл FailSafe™ PCR 2x PreMix J (Lucigen, США): по 0,5 мкл праймеров и 0,5 мкл полимеразы DreamTaq™ Hot Start (Thermo Fisher Scientific, США). Условия ПЦР были следующими: 1 цикл при 95 °C в течение 5 мин с последующими 37 циклами амплификации (95 °C в течение 45 с, 68 °C в течение 45 с, 72 °C в течение 2 мин) и элонгацией при 72 °C в течение 30 мин. Последовательность амплифицированного участка определялась с использованием смыслового и антисмыслового праймеров

при помощи капиллярного электрофореза в анализаторе ABI3500 (Applied Biosystems, США) при стандартных условиях согласно инструкции производителя.

Определение мутаций в генах семейства *RAS* проводили с помощью набора Thyroid Cancer Mutation Detection (Entrogen, США), а исследование транслокаций *RET/PTC* и *PAX8/PPARG* — с использованием тест-системы Thyroid Cancer Fusion Gene Detection Kit (Entrogen, США).

Статистический анализ. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.2 (GraphPad Software Inc., США). Были определены медиана с интерквартильным размахом для возраста пациентов на момент постановки диагноза и среднее значение со стандартным отклонением для размера опухоли. Для сравнения качественных характеристик применяли точный тест Фишера, для выявления диагностической значимости исследуемых генов — метод Уилсона — Брауна. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование гистологического материала (1-я группа)

По результатам молекулярно-генетического тестирования гистологического материала мутации в генах *BRAF*, *TERT*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS* были обнаружены в 35,1 % (20/57) случаев карцином ЩЖ. Распространенность aberrаций в исследуемых генах при доброкачественных новообразованиях составила 4,7 %: 2 случая при фолликулярной и 2 — при гюртлеклеточной аденоме. Транслокаций *RET/PTC* и *PAX8/PPARG* в исследуемых образцах обнаружено не было. У всех пациентов 1-й группы с наличием мутаций в исследуемых генах

аналогичная aberrация была выявлена и в архивном цитологическом материале, что обуславливает 100 % сопоставимость операционного и цитологического образцов, полученных от 1 пациента.

***BRAF*.** Мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена исключительно при карциномах ЩЖ (8,8 % случаев: в 3 случаях папиллярной карциномы, в 1 — фолликулярном варианте папиллярной карциномы и в 1 — низкодифференцированной карциномы ЩЖ) (табл. 2).

***RAS*.** Распространенность мутаций в генах семейства *RAS* при карциномах ЩЖ составила 24,6 % (14/57). При фолликулярном варианте папиллярной карциномы мутации в этих генах наблюдались в 37,5 % (9/24) случаев, при фолликулярной карциноме — в 25,0 % (4/16), при гюртлеклеточной карциноме — в 16,7 % (1/6). Все выявленные мутации в генах данного семейства затрагивают только 61-й кодон. Наиболее часто встречался aberrантный геном *NRAS*: в 50,0 % (7/14) случаев всех *RAS*-положительных случаев карцином. Менее распространенными были мутации в генах *HRAS* (35,7 %) и *KRAS* (14,3 %).

Также мутации в генах данного семейства были выявлены и при доброкачественных опухолях ЩЖ: в 4,7 % (4/86) случаев. В 2 случаях фолликулярной аденомы обнаружена синонимичная мутация Q61R в гене *HRAS*, в 2 случаях гюртлеклеточной аденомы — мутация Q61R в гене *NRAS* и мутация G12C в гене *KRAS*.

***TERT*.** Распространенность мутаций в промоторном регионе гена *TERT* при раке ЩЖ составила 1,8 % (1/57), при гюртлеклеточной карциноме — 16,7 % (1/6). В ходе секвенирования на момент постановки диагноза была обнаружена мутация C228T в промоторном регионе гена *TERT* у пациентки 40 лет с широкоинвазивной гюртлеклеточной карциномой T2N0M0 (I стадии),

Таблица 2. Распространенность мутаций в генах *BRAF*, семейства *RAS* и *TERT* при разных гистологических типах образований щитовидной железы, %

Table 2. The prevalence of mutations in the *BRAF*, *RAS* and *TERT* genes in different histological types of thyroid tumors, %

Аберрантный ген Aberrant gene	ПК PTC	ФВПК FVPTC	ГКК HCC	ФК FTC	НДК PDTC	ГКА HCA	ФА FA
<i>BRAF</i>	33,3 (3/9)	4,2 (1/24)	0 (0/6)	0 (0/16)	100 (1/1)	0 (0/17)	0 (0/65)
<i>RAS</i>	0 (0/9)	37,5 (9/24)	16,7 (1/6)	25,0 (4/16)	0 (0/1)	11,8 (2/17)	3,1 (2/65)
<i>TERT</i>	0 (0/9)	0 (0/24)	16,7 (1/6)	0 (0/16)	0 (0/1)	0 (0/17)	0 (0/65)
Всего Total	33,3 (3/9)	41,7 (10/24)	33,3 (2/6)	25,0 (4/16)	100 (1/1)	11,8 (2/17)	3,1 (2/65)

Примечание. ПК — папиллярная карцинома; ФВПК — фолликулярный вариант папиллярной карциномы; ГКК — гюртлеклеточная карцинома; ФК — фолликулярная карцинома; НДК — низкодифференцированная карцинома; ГКА — гюртлеклеточная аденома; ФА — фолликулярная аденома.

Note. PTC — papillary thyroid carcinoma; FVPTC — follicular variant papillary thyroid carcinoma; HCC — hurthle cell carcinoma; FTC — follicular thyroid carcinoma; PDTC — poorly differentiated thyroid carcinoma; HCA — hurthle cell adenoma; FA — follicular adenoma.

которая микроскопически характеризовалась очаговой инвазией в капсулу.

Прогностическая значимость. Было показано, что мутации в гене *BRAF* ассоциированы с наличием экстрагитреоидной инвазии ($p = 0,024$), сосудистой инвазии ($p = 0,018$) и метастазов в лимфатические узлы ($p = 0,018$). При этом не обнаружено взаимосвязи мутаций в генах *RAS* и данных морфологических особенностей ($p > 0,05$). Не продемонстрировано статистически значимой связи между мутациями в генах *BRAF*, семейства *RAS* и клинико-морфологическими особенностями: возрастом, полом, категорией Т, стадией по классификации Tumor, Nodus, Metastasis (TNM), наличием мультифокальности и рецидива заболевания ($p > 0,05$).

Исследование цитологического материала (2-я группа)

Во 2-й группе при использовании диагностической молекулярно-генетической панели, включавшей *BRAF* V600E, *TERT*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPARG*, чувствительность и специфичность для пациентов с цитологической категорией IV по классификации Bethesda составили 36,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,9–69,2 %) и 93,9 % (95 % ДИ 79,8–99,3 %) соответственно (табл. 3). Прогностическая ценность положительного результата оказалась равна 66,7 % (95 % ДИ 29,7–90,4 %), а прогностическая ценность отрицательного результата – 81,6 % (95 % ДИ 73,8–87,5 %). Наибольшей специфичностью в отношении карцином ЩЖ для категории IV по классификации Bethesda обладала мутация V600E в гене *BRAF*, при которой данный показатель составил 100 % (95 % ДИ 89,4–100,0 %). В свою очередь, специфичность для мутаций в генах семейства *RAS* была 93,9 % (95 % ДИ 79,8–99,3 %). При этом в цитологическом материале мутаций в промоторном регионе гена *TERT* и транслокаций *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPARG* обнаружено не было.

Обсуждение

Несмотря на то что гемитиреоидэктомия рекомендуется пациентам с узлами ЩЖ с промежуточным риском злокачественности, более чем в 50 % случаев патология цитологической категории IV по Bethesda представляет собой доброкачественное образование. Это обуславливает необходимость применения более точных диагностических подходов. В российских клинических рекомендациях Минздрава России (2020), а также рекомендациях по ведению пациентов с узлами ЩЖ и дифференцированным раком ЩЖ Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, 2015) подчеркивается важность молекулярно-генетического тестирования в случаях патологий промежуточных цитологических категорий III–V по Bethesda [7, 13]. В настоящее время не достигнут консенсус в отношении наиболее оптимальной диагностической тест-системы. В ходе многочисленных исследований была изучена диагностическая роль мутации V600E в гене *BRAF* для этих цитологических категорий, однако ограниченная чувствительность данного гена требует одновременного анализа и других молекулярно-генетических маркеров.

В 1-й группе мутация V600E в гене *BRAF* была специфична в отношении карциномы ЩЖ. Распространенность этой мутации при категории IV по Bethesda составила 8,8 %. В метаанализе P. Trimboli и соавт. было показано, что частота встречаемости мутации *BRAF* V600E при промежуточных цитологических категориях составляет 4–6 % (95 % ДИ 1–10,8 %) [14]. Низкая чувствительность данного маркера обусловлена более редкой встречаемостью классического варианта папиллярной карциномы при категории IV по Bethesda [14]. Распространенность мутации V600E в гене *BRAF* при папиллярной карциноме составила 33,3 %, при фолликулярном варианте данной патологии – 4,2 %. Схожие результаты для этих гистологических типов были продемонстрированы в ряде европейских исследований [15].

Таблица 3. Диагностические характеристики молекулярно-генетических маркеров при категории Bethesda IV в 1-й и 2-й группах

Table 3. Diagnostic characteristics of molecular genetic markers in Bethesda IV in the category of Bethesda IV in Groups 1 and 2.

Маркер Marker	Чувствительность (95 % ДИ), % Sensitivity, (95 % CI), %	Специфичность (95 % ДИ), % Specificity, (95 % CI), %	Прогностическая ценность положительного результата (95 % ДИ), % Positive predictive value (95 % CI), %	Прогностическая ценность отрицательного результата (95 % ДИ), % Negative predictive value (95 % CI), %
<i>BRAF</i>	9,1 (0,23–41,3)	100 (89,4–100,0)	100 (51,3–100,0)	76,7 (73,2–79,9)
<i>RAS</i>	27,3 (6,0–61,0)	93,9 (79,8–99,3)	60,0 (22,3–88,7)	79,5 (72,8–84,9)
Комплексная панель Complex panel	36,4 (10,9–69,2)	93,9 (79,8–99,3)	66,7 (29,7–90,4)	81,6 (73,8–87,5)

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Также в 1-й группе мутация V600E в гене *BRAF* была связана с агрессивными клиничко-морфологическими особенностями, такими как наличие метастазов в лимфатических узлах, экстрагитреоидная и сосудистая инвазия. Не было показано взаимозависимости данной мутации и наличия рецидива заболевания. Однако, согласно результатам метаанализа Н.Г. Vuong и соавт., абберация в гене *BRAF* статистически значимо увеличивала риск рецидива заболевания, но при этом не была связана с более короткой болезнью-специфической выживаемостью [16].

Мутации в генах семейства *RAS* были обнаружены в 24,6 % случаев карциномы ЩЖ в 1-й группе — преимущественно при фолликулярном варианте папиллярной карциномы (37,5 %) и при дифференцированной фолликулярной карциноме (25 %). Распространенность данных мутаций при аденоме составила 4,7 %. Схожие данные были продемонстрированы в ряде зарубежных работ [17]. Не показано взаимосвязи наличия мутации в генах *RAS* и агрессивного клиничко-морфологического паттерна, что также согласуется с данными метаанализа Н.Г. Vuong и соавт. [16].

Мутации в промоторном регионе гена *TERT* были обнаружены исключительно при карциноме ЩЖ (в 1,8 % случаев). По данным литературы, распространенность этих мутаций составляет 5,5–16,5 % [18]. Более низкая их встречаемость может быть обусловлена использованием менее чувствительного метода детекции, а также популяционными особенностями или недостатками выборки для исследований. Так, В.А. Качко и соавт. в ходе исследования 90 образцов высокодифференцированных карцином не обнаружили мутаций в гене *TERT*, как и транслокаций *RET/PTC1*, *RET/PTC3*

и *PAX8/PPARG*, что, вероятно, также обусловлено популяционными особенностями и малой выборкой [19].

Во 2-й группе чувствительность комплексной молекулярно-генетической панели для промежуточных цитологических категорий составила 36,4 %. При этом распространенность мутаций, включенных в данную панель, в 1-й группе оказалась схожей — 35,1 %. В ходе крупного проспективного исследования чувствительность аналогичной панели для группы пациентов с патологией цитологической категории IV по Bethesda составила около 57 % [20]. Такое различие обусловлено обнаружением транслокаций *RET/PTC1*, *RET/PTC3* и *PAX8/PPARG*. При этом специфичность комплексной панели составила 93,9 %, что нашло отражение в описанном исследовании, в котором значение этого показателя оказалось равным 97 % [20]. Для мутации V600E в гене *BRAF* как отдельного маркера специфичность составила 100 %, для мутаций в генах семейства *RAS* при карциноме ЩЖ — 93,9 %, что незначительно превышает данный статистический показатель в группе с цитологической категорией IV по Bethesda, продемонстрированный в работе Y. Nikiforov и соавт. [19].

Заключение

Мутация V600E в гене *BRAF* и мутации в промоторном регионе гена *TERT* обладают специфичностью в отношении карциномы ЩЖ. Мутация V600E в гене *BRAF* взаимосвязана с агрессивным клиничко-морфологическим течением заболевания. Обнаружение мутаций в комплексной молекулярно-генетической панели при наиболее сложной в интерпретации категории IV по классификации Bethesda обуславливает высокую вероятность наличия злокачественного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Valderrabano P., McIver B. Evaluation and management of indeterminate thyroid nodules: the revolution of risk stratification beyond cytological diagnosis. *Cancer Control* 2017;24(5):1073274817729231–1073274817729231. DOI: 10.1177/1073274817729231.
2. Partyka K.L., Trevino K., Randolph M.L. et al. Risk of malignancy and neoplasia predicted by three molecular testing platforms in indeterminate thyroid nodules on fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2019 2019;47(9):853–62. DOI: 10.1002/dc.24250.
3. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;17(11):1341–6. DOI: 10.1089/thy.2017.0500.
4. Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S. et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol* 2019;5(2):204–12. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4616.
5. Ravella L., Lopez J., Descotes F. et al. Cytological features and nuclear scores: diagnostic tools in preoperative fine-needle aspiration of indeterminate thyroid nodules with *RAS* or *BRAF* K601E mutations? *Cytopathology* 2021;32(1):37–44. DOI: 10.1111/cyt.12904.
6. WHO classification of tumours of endocrine organs. Ed. by G. Klöppel, A. Couvelard, R.H. Hruban et al. Lyon, Fr World Heal Organ, 2017.
7. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
8. Bardet S., Goardon N., Lequesne J. et al. Diagnostic and prognostic value of a 7-panel mutation testing in thyroid nodules with indeterminate cytology: the SWEETMAC study. *Endocrine* 2021;71(2):407–17. DOI: 10.1007/s12020-020-02411-4.
9. Nikiforov Y.E., Buddinger P.W., Thompson L.D. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology. 3rd edn. 2020.
10. Penna G.C., Vaisman F., Vaisman M. et al. Molecular markers involved in tumorigenesis of thyroid carcinoma: focus on aggressive histotypes. *Cytogenet Genome Res* 2016;

- 150(3–4):194–207.
DOI: 10.1159/000456576.
11. Jarry A., Masson D., Cassagnau E. et al. Real-time allele-specific amplification for sensitive detection of the *BRAF* mutation V600E. *Mol Cell Probes* 2004;18(5):349–52.
DOI: 10.1016/j.mcp.2004.05.004.
12. Liu T., Brown T.C., Juhlin C.C. et al. The activating *TERT* promoter mutation C228T is recurrent in subsets of adrenal tumors. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(3): 427–34. DOI: 10.1530/ERC-14-0016.
13. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э. и др. Дифференцированный рак щитовидной железы. Современная онкология 2020;22(4):30–44.
DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507. [Bel'tseovich D.G., Mudunov A.M., Vanushko V.E. et al. Differentiated thyroid cancer. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(4):30–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507 (In Russ.)].
14. Trimboli P., Treglia G., Condorelli E. et al. *BRAF*-mutated carcinomas among thyroid nodules with prior indeterminate FNA report: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84(3):315–20. DOI: 10.1111/cen.12806.
15. Pongsapich W., Chongkolwatana C., Pongvarin N. et al. *BRAF* mutation in cytologically indeterminate thyroid nodules: after reclassification of a variant thyroid carcinoma. *Onco Targets Ther* 2019;12:1465–73.
DOI: 10.2147/OTT.S190001.
16. Vuong H.G., Duong U.N.P., Altibi A.M.A. et al. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect* 2017;6(3):R8–17.
DOI: 10.1530/EC-17-0010.
17. Prete A., Borges de Souza P., Censi S. et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol* 2020;11:102.
DOI: 10.3389/fendo.2020.00102.
18. Decaussin-Petrucci M., Descotes F., Depaepae L. et al. Molecular testing of *BRAF*, *RAS* and *TERT* on thyroid FNAs with indeterminate cytology improves diagnostic accuracy. *Cytopathology* 2017;28(6):482–7.
DOI: 10.1111/cyt.12493.
19. Качко В.А., Ванушко В.Э., Платонова Н.М. и др. Возможности использования свободно циркулирующей ДНК плазмы крови в дооперационной диагностике при новообразованиях щитовидной железы. Проблемы эндокринологии 2019;65(6):400–7. [Kachko V.A., Vanushko V.E., Platonova N.M. et al. The possibility of using freely circulating DNA blood plasma in preoperative diagnosis of thyroid tumors. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):400–7. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl11311).
20. Nikiforov Y.E., Ohori N.P., Hodak S.P., et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3390–7.
DOI: 10.1210/jc.2011-1469.

Вклад авторов

А.А. Мусаелян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, оформление иллюстративного материала, статистический анализ, написание текста статьи;

С.В. Лапин: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

В.Д. Назаров: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

С.Л. Воробьев, Е.С. Козорезова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;

С.В. Орлов: идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, руководство исследованием.

Authors' contribution

A.A. Musaelyan: development of research design, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, design of illustrative material, statistical analysis, article writing;

S.V. Lapin: development of research design, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;

V.D. Nazarov: research design development, analysis of the data obtained;

S.L. Vorobyev, E.S. Kozorezova: review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of the data obtained, scientific editing of the article;

S.V. Orlov: idea and design development, scientific text editing, research management.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мусаелян / A.A. Musaelyan: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>

С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

С.В. Орлов / S.V. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>

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. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local Ethics Committee of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.10.2021. **Принята к публикации:** 01.11.2021.

Article submitted: 19.10.2021. **Accepted for publication:** 01.11.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88



Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медуллярного рака: «серая зона»

Н.В. Северская, А.А. Ильин, И.В. Чеботарева, Н.В. Желонкина, П.А. Исаев, В.В. Полькин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

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

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

Введение. Исследование кальцитонина (КТ) у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы включено в клинические рекомендации по дифференцированному раку щитовидной железы. Однако тактика ведения больных с умеренно повышенным КТ (<100 пг/мл) четко не определена.

Цель исследования – оценить вероятность медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) при уровне КТ <100 пг/мл, предложить тактику ведения больных с повышенным КТ и отрицательным цитологическим заключением.

Материалы и методы. В исследование включены 103 пациента с узловыми образованиями щитовидной железы и уровнем КТ выше референса, но не более 100 пг/мл. Концентрацию КТ определяли на платформе Cobas e (Roche, Германия) или иммунорадиометрическим методом (Изотоп, Венгрия). Были прооперированы 45 пациентов. Проведен анализ частоты МРЩЖ, другой тиреоидной и нетиреоидной патологии у пациентов с повышенным КТ. Представлены результаты дополнительного обследования: раково-эмбриональный антиген в сыворотке крови, КТ в смыве, стимулированный КТ, анализ на мутацию в гене *RET*.

Результаты. Частота встречаемости МРЩЖ составила 22 % (23/103). Максимальная вероятность развития данной патологии была при КТ >50 пг/мл (81 %; 13/16). При КТ 31–50 пг/мл МРЩЖ выявлен у 38 % (3/8) пациентов. При КТ <30 пг/мл и <20 пг/мл встречаемость МРЩЖ составила соответственно 9 % (7/79) и 6 % (4/64). У большинства больных МРЩЖ (65 %) размеры опухоли не превышали 1 см. Однако у 22 % (5/23) пациентов выявлены метастазы в лимфатические узлы шеи. Нормализация КТ после операции достигнута у 96 % (22/23) больных. У 26 % (5/19) пациентов выявлена герминальная мутация в гене *RET*, наиболее часто – p.Val804Met.

Среди пациентов без МРЩЖ другие опухоли ЩЖ выявлены в 35 % (28/80) случаев, чаще – папиллярный РЩЖ (25 %; 20/80). У 13 % (10/80) больных имелись другие злокачественные новообразования. Аденома паращитовидной железы выявлена у 3 % (2/80) пациентов. Максимальное повышение КТ в данной группе наблюдалось у больных с хронической болезнью почек и метастатическим поражением печени с синдромом холестаза и асцитом.

Раково-эмбриональный антиген был повышен у 53 % больных МРЩЖ и у 7 % больных без МРЩЖ. Кальцитонин в пунктате был >2000 пг/мл при МРЩЖ и достигал 938 пг/мл у пациентов с гистологически подтвержденным отсутствием МРЩЖ.

Заключение. При уровне КТ <100 пг/мл и отсутствии цитологического подтверждения вопрос о хирургическом лечении решается индивидуально с учетом многих факторов. После исключения других причин гиперкальцитонемии (гиперпаратиреоз, болезнь почек, другие опухоли) рекомендовано исследование раково-эмбрионального антигена в сыворотке и КТ в смыве. В некоторых случаях исследование на мутацию в гене *RET* может быть полезным.

Ключевые слова: кальцитонин, раково-эмбриональный антиген, медуллярный рак щитовидной железы, скрининг, *RET*

Для цитирования: Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В. и др. Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медуллярного рака: «серая зона». Опухоли головы и шеи 2022;12(2):79–88. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88

Calcitonin testing in patients with thyroid nodules for screening medullary thyroid carcinoma: a “gray zone”

N. V. Severskaya, A. A. Ilyin, I. V. Chebotareva, N. V. Zhelonkina, P. A. Isaev, V. V. Polkin, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin

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

Contacts: Natalia Viktorovna Severskaya severskn@mrrc.obninsk.ru

Introduction. The results of the calcitonin (Ctn) study in patients with thyroid nodules are included in the clinical guidelines for the treatment of differentiated thyroid cancer. However, the management of patients with moderately elevated Ctn up to 100 pg/mL is not clearly defined.

Materials and methods. The study included 103 patients with thyroid nodules and a Ctn level above the reference, but not more than 100 pg/mL. The Ctn concentration was determined using the Cobas e platform (Roche, Germany) or by the immunoradiometric method (Izotop, Hungary). 45 patients were operated on. The analysis of the incidence of medullary thyroid carcinoma (MTC), other thyroid and nonthyroid pathology in patients with elevated Ctn scan was carried out. The results of additional examination are presented: the serum cancer embryonic antigen, Ctn in wash-out, stimulated Ctn, gene *RET* mutation testing.

The study objective is to evaluate the probability MTC with Ctn level <100 pg/mL, propose management tactics for patients with elevated Ctn and negative cytological results.

Results. The incidence of MTC was 22 % (23/103). The maximum probability of MTC was at Ctn above 50 pg/mL (81 %, 13/16), at Ctn 31–50 pg/mL MTC was detected in 38 % (3/8). With Ctn <30 pg/mL and <20 pg/mL, the incidence of MTC was 9 % (7/79) and 6 % (4/64), respectively. In the majority of MTC patients (65 %), the tumor size did not exceed 1 cm. However, 22 % (5/23) had metastases to the neck lymph nodes. Postoperative Ctn normalization was achieved in 96 % (22/23). In 26 % (5/19), a *RET* germ-line mutation was detected, most often p.Val804Met.

Among patients without MTC, other thyroid tumors were found in 35 % (28/80), more often papillary thyroid cancer (25 %, 20/80). 13 % (10/80) had other malignant neoplasms. Parathyroid adenoma was detected in 3 % (2/80). The maximum Ctn in this group was in patients with chronic kidney disease and metastatic liver disease with cholestasis and ascites.

Cancer embryonic antigen was increased in 53 % of patients with MTC and in 7 % of patients without MTC. Ctn in wash-out was >2000 pg/mL in MTC and up to 938 pg/mL in patients with histologically confirmed absence of MTC.

Conclusion. If the Ctn level is <100 pg/mL and there is no cytological confirmation, the issue of surgery is decided individually, taking into account many factors. After excluding other causes of hypercalcitoninemia (hyperparathyroidism, kidney disease, other tumors), measurement of serum cancer embryonic antigen and Ctn in wash-out is recommended. In some cases, testing for a *RET* mutation can be helpful.

Key words: calcitonin, cancer embryonic antigen, medullary thyroid carcinoma, screening, *RET*

For citation: Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V. et al. Calcitonin testing in patients with thyroid nodules for screening medullary thyroid carcinoma: a “gray zone”. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):79–88. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88

Введение

Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) развивается из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ), имеющих нейроэндокринное происхождение, и составляет не более 5 % среди всех злокачественных новообразований щитовидной железы. Медулярный рак щитовидной железы секретирует кальцитонин (КТ), полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, который образуется из предшественника — прокальцитонина — и кодируется геном *CALCI* на 11-й хромосоме [1, 2].

Повышенный уровень КТ в сыворотке крови является высокочувствительным и специфичным маркером МРЩЖ, что позволило использовать определение КТ в программах скрининга для раннего выявления МРЩЖ у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ [2].

Впервые скрининг КТ у пациентов с узлами ЩЖ предложен в 1994 г. [3] в результате исследования, показавшего преимущество определения КТ перед цитологическим исследованием в диагностике МРЩЖ, что позволило провести радикальное лечение 63 % больных МРЩЖ с доброкачественным и неинформативным цитологическим заключением. Дальнейшие исследования подтвердили, что скрининг КТ позволяет

улучшить результаты лечения больных МРЩЖ за счет более раннего выявления опухоли и возможности проведения радикального лечения [4].

Скрининг КТ у больных с узловыми образованиями ЩЖ рекомендован Европейской тиреологической ассоциацией (European Thyroid Association, ETA) и Германским обществом эндокринологов (German Endocrine Society, DGE) [5, 6]. С 2015 г. скрининг КТ внесен в российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака ЩЖ [7].

Подозрением на МРЩЖ является уровень КТ >100 пг/мл [5, 8]. В норме же у большинства здоровых людей уровень КТ не превышает 10–15 пг/мл. Таким образом, в интервале от 10–15 до 100 пг/мл образуется так называемая «серая зона», в которой будут находиться и больные МРЩЖ, и пациенты с гиперкальцитонинемией, не связанной с МРЩЖ. В отсутствие МРЩЖ умеренное повышение КТ может наблюдаться при ряде заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, гиперпаратиреозе, почечной недостаточности, действии лекарств и других состояниях [2, 9, 10]. У некоторых пациентов причину гиперкальцитонинемии установить не удастся. Ведение таких больных представляет дилемму.

Им назначается множество диагностических процедур, повторных обследований, а иногда хирургические вмешательства, в том числе с диагностической целью.

В данной статье мы приводим собственные данные пациентов клиники с умеренным повышением уровня КТ до 100 пг/мл.

Материалы и методы

В исследование вошли 103 пациента с узловыми образованиями ЩЖ, обследованных в клинике с 2016 по 2021 г., у которых имелось хотя бы однократное повышение КТ выше референса, но не более 100 пг/мл. Члены семей с наследственным МРЩЖ, носители герминальной мутации в гене *RET*, которым проводился активный скрининг КТ, не включены в анализ.

Исследование КТ проводилось до 2019 г. иммунорадиометрическим методом (ИРМА) (Izotop, Венгрия); с 2019 г. — электрохемилюминесцентным (ЭХЛА) (Roche, Германия) или ИРМА. Рекомендованная производителем верхняя граница референсного диапазона для ИРМА — 10 пг/мл для женщин и 15 пг/мл для мужчин, для ЭХЛА — 9,8 пг/мл для женщин и 14,3 пг/мл для мужчин. У 6 пациентов исследование было проведено в лаборатории по месту жительства с использованием тест-системы Immulite (Siemens) или Liason (Diasorin) с рекомендованным пороговым значением соответственно 5,3 и 4,8 пг/мл для женщин и 8,4 и 11,8 пг/мл для мужчин.

У 42 пациентов выполнено также исследование раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови. Исследование проводилось методом ЭХЛА (Roche, Германия). Рекомендованная производителем верхняя граница референсного диапазона — 4,7 нг/мл.

Пункционная биопсия с последующим цитологическим исследованием проведена 85 пациентам. Дополнительно исследование КТ в смыве из пункционной иглы после тонкоигльной аспирационной биопсии узла ЩЖ выполнено 19 пациентам. Игла после пункции промывалась в 1 мл физраствора, предварительно налитого в пробирку типа эппендорф. Затем в полученном растворе определяли концентрацию КТ одним из вышеперечисленных методов аналогично исследованию КТ в сыворотке.

На наличие герминальных мутаций в гене *RET* обследованы 25 пациентов. ДНК выделяли из образцов крови. Исследовали 10, 11, 13, 14 и 15-й экзоны гена *RET* методом прямого секвенирования по Сэнгеру. 45 пациентов оперированы. Хирургическое лечение проводилось при подозрении на опухоль ЩЖ.

Результаты

В группе больных с КТ выше нормы, но <100 пг/мл МРЩЖ выявлен у 22 % (23/103) пациентов. У остальных повышение КТ не было связано с МРЩЖ. Максимальная вероятность МРЩЖ была при КТ >50 пг/мл (81 %

случаев; 13/16). В диапазоне КТ 31–50 пг/мл МРЩЖ выявлен у 38 % (3/8) пациентов, при КТ <30 пг/мл — у 9 % (7/79) (табл. 1).

Таблица 1. Вероятность медулярного рака щитовидной железы при кальцитонине выше нормы, но <100 пг/мл

Table 1. The incidence of medullary thyroid cancer with calcitonin above the normal value but <100 pg/ml

Кальцитонин, пг/мл Calcitonin, pg/ml	Всего пациентов, абс. Total number of patients, abs.	МРЩЖ, абс. (%) MTC, abs. (%)	Другое, абс. (%) Other, abs. (%)
ВГН – 20 UNL – 20	64	4 (6)	60 (94)
21–30	15	3 (20)	12 (80)
31–50	8	3 (38)	5 (62)
51–100	16	13 (81)	3 (19)

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы с учетом пола.
Note. UNL — upper normal level considering sex.

У больных МРЩЖ размер опухоли не превышал 1 см в 65 % (15/23) случаев, 1–2 см — в 22 % (5). У 3 (13 %) пациентов он был более 2 см, из них у 1 наблюдалась опухоль размером 6 см с кистозным компонентом (табл. 2). Метастазы в шейные лимфатические узлы диагностированы у 22 % (5/23) больных. Отдаленных метастазов ни у кого не выявлено. Предоперационное цитологическое исследование выявило рак ЩЖ у 83 % (19/23) пациентов, из них у 61 % (14/23) — медулярный рак ЩЖ. У 2 больных была получена картина фолликулярной опухоли, у 1 — атипия неясного значения, у 1 — узловой зоб с оксифильной трансформацией. Нормализация КТ после операции достигнута у 96 % (22/23) пациентов. У 1 больной уровень КТ сохранялся повышенным до 32 пг/мл. Еще у 1 больной (№23) уровень КТ после операции снизился до 5,6 пг/мл, но через 3 года отмечен рост КТ до 21 пг/мл. При молекулярно-генетическом исследовании у 5 больных выявлена герминальная мутация в гене *RET*. Примечательно, что у 4 из 5 родственно не связанных пациентов обнаружена мутация p.Val804Met в 14-м экзоне гена *RET*. У остальных заболевание расценено как спорадическое.

У больных с повышенным КТ, но без МРЩЖ ($n = 80$) в щитовидной железе находили папиллярный рак ($n = 20$), Портле-клеточный рак ($n = 1$), недифференцированный рак ($n = 2$), фолликулярную аденому ($n = 2$), фолликулярную опухоль неопределенного злокачественного потенциала ($n = 1$). У 2 неоперированных пациентов при цитологии получена картина фолликулярной опухоли, у остальных — узлового зоба (табл. 3).

Нетиреоидная патология была представлена аденомой паращитовидной железы, раком поджелудочной, молочной железы, мелкоклеточным раком легкого,

Таблица 2. Характеристика больных медулярным раком щитовидной железы с уровнем кальцитонина до 100 пг/мл

Table 2. Characteristics of patients with medullary thyroid cancer and calcitonin level below 100 pg/ml

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Уровень кальцитонина, до операции/после операции, пг/мл Calcitonin level, before surgery/after surgery, pg/ml	Уровень раково-эмбрионального антигена до операции, нг/мл Carcinoembryonic antigen level prior to surgery, ng/ml	Размер опухоли, мм Tumor size, mm	Стадия pTNM, прогностическая группа* pTNM stage, prognostic group*	RET-мутация RET gene mutation
1	Ж F	26	11,7/7,1	11,6	10	pT1aN0M0, I	Her No
2	Ж F	37	13,1/0,6	1,4	5	pT1aN0M0, I	p.Val804Met
3	Ж F	15	14,5/0,5	—	5	pT1aN1aM0, III	p.Val804Met
4	М M	34	16,2/0,5	3,9	4	pT1aN0M0, I	Her No
5	Ж F	55	20,5/1,5	—	12	pT1bN0M0, I	Her No
6	Ж F	57	23,9/2,5	—	6	pT1aN0M0, I	Her No
7	Ж F	46	24,1/0,7	4,4	3	pT1aN0M0, I	—
8	Ж F	36	34,3/2,8	6,5	5	pT1amN0M0, I	p.Val804Met
9	М M	64	45,8/0,5	6,5	7	pT1aN0M0, I	Her No
10	Ж F	58	47,1/4,5	5,5	15	pT1bN0M0, I	—
11	Ж F	59	53/1,5	2,9	5	pT1aN0M0, I	—
12	Ж F	55	66,2/10,0	—	18	pT1bN1aM0, III	Her No
13	Ж F	53	67,1/2,1	1,3	12	pT1bN0M0, I	Her No
14	Ж F	68	68,3/2,2	—	8	pT1aN0M0, I	Her No
15	Ж F	63	69,5/4,2	—	7	pT1aN0M0, I	Her No
16	Ж F	67	76,8/31,8	—	22	pT2mN0M0, II	p.Val804Met
17	Ж F	41	77,1/0,5	8,9	9	pT1aN0M0, I	Her No
18	Ж F	51	84,1/1,2	6,4	27	pT2N1aM0, III	Her No
19	Ж F	45	85,8/2,9	710,5	61	pT3aN0M0, II	—
20	М M	61	88,1/0,5	2,2	5	pT1aN0M0, I	Her No
21	Ж F	59	90,7/2,9	—	8	pT1aN1aM0, III	Her No
22	Ж F	47	92,1/3,4	2,5	8	pT1amN0M0, I	p.Ser891Ala
23	Ж F	30	100,3/5,6	17,4	13	pT1bN1aM0, III	Her No

*Согласно Руководству по стадированию злокачественных опухолей Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC).

*According to the Cancer Staging Manual of the American Joint Cancer Control Committee (AJCC), 8th edn.

лимфомой, хроническим миелолейкозом, метастазами в печень рака прямой кишки и без первично выявленного очага, метастазами железистого рака в ЩЖ и лимфатические узлы шеи, аденомой надпочечника (см. табл. 3). Наибольший уровень КТ в данной группе выявлен у больной с метастатическим поражением печени с синдромом холестаза и асцитом (КТ — 78 пг/мл) и больной с хронической болезнью почек (КТ — 93 пг/мл).

Кальцитонин в смыве из пункционной иглы и стимулированный кальцитонин. У 19 пациентов цитологическое исследование узла ЩЖ дополнено определением КТ в смыве из пункционной иглы (табл. 4). У 13 больных уровень КТ в смыве был >10 пг/мл. Из них 5, с ци-

тологическим подозрением на МРЩЖ или атипией неопределенного значения, оперированы. У 2 больных с гистологически подтвержденным МРЩЖ КТ в смыве был >2000 пг/мл. У 3 пациентов с КТ в пунктате 938, 150 и 68 пг/мл МРЩЖ не подтвержден. Пятеро пациентов с КТ в смыве от 200 до >2000 пг/мл не оперированы, так как при не менее чем двукратной биопсии цитологических данных, подтверждающих наличие опухоли ЩЖ, не получено. У 7 пациентов выполнено определение стимулированного КТ. Максимальный уровень стимулированного КТ без морфологического подтверждения МРЩЖ составил 300 пг/мл у женщин и 450 пг/мл у мужчин.

Таблица 3. Заболевания, сопровождающиеся умеренным повышением уровня кальцитонина

Table 3. Disorders accompanied by moderate calcitonin elevation

Уровень кальцитонина, пг/мл Calcitonin level, pg/ml	Заболевания щитовидной железы Thyroid disorders	Другие заболевания Other disorders
ВГН — 20 UNL — 20 (n = 60)	Папиллярный РЩЖ (n = 14). Papillary TC (n = 14). Гюртле-клеточный РЩЖ (n = 1). Hurthle cell TC (n = 1). Недифференцированный рак (n = 2). Non differentiated cancer (n = 2). Метастазы в ЩЖ (n = 1). Thyroid metastases (n = 1). Фолликулярная аденома (n = 2). Follicular adenoma (n = 2). Фолликулярная опухоль (n = 2; цитология, не оперированы). Follicular neoplasm (n = 2; cytology, no surgery). Узловой зоб (n = 37) Nodular goiter (n = 37)	Аденома ПЩЖ (n = 2). Parathyroid adenoma (n = 2). Рак поджелудочной железы (n = 1). Pancreatic cancer (n = 1). Метастазы железистого рака в ЩЖ (рак тела матки + рак почки) (n = 1). Metastases to thyroid gland (uterine cancer + renal cancer) (n = 1). Метастазы железистого рака в лимфатические узлы шеи (рак слепой кишки + рак молочной железы) (n = 1). Metastases to the neck lymph nodes (caecal cancer + breast cancer) (n = 1). Рак молочной железы (n = 1). Breast cancer (n = 1). Лимфома (n = 2). Lymphoma (n = 2). Образование надпочечника (n = 2) Adrenal neoplasm (n = 2)
21–30 (n = 12)	Папиллярный РЩЖ (n = 5). Papillary TC (n = 5). Фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (n = 1). Follicular tumor of undetermined malignant potential (n = 1). Узловой зоб (n = 6) Nodular goiter (n = 6)	Мелкоклеточный рак легкого (n = 1). Small cell lung cancer (n = 1). Хронический моноцитарный миелолейкоз (n = 1). Chronic myelomonocytic leukemia (n = 1). Гемангиомы L2, L10 + киста печени (n = 1) L2, L10 hemangiomas + liver cyst (n = 1)
31–50 (n = 5)	Папиллярный РЩЖ (n = 1). Papillary TC (n = 1). Узловой зоб (n = 4) Nodular goiter (n = 4)	Метастазы в печень (рак прямой кишки) (n = 1). Liver metastases (rectal cancer) (n = 1). Хроническая болезнь почек (гемодиализ, гиперпаратиреоз) (n = 1). Chronic kidney disease (hemodialysis, hyperparathyroidism) (n = 1).
51–100 (n = 3)	Узловой зоб (n = 3) Nodular goiter (n = 3)	Метастазы в печень из невыявленного очага, асцит (n = 1). Liver metastases from undetermined source, ascites (n = 1). Хроническая болезнь почек (n = 1) Chronic kidney disease (n = 1)

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы (с учетом пола); ЩЖ — щитовидная железа; ПЩЖ — паращитовидная железа; РЩЖ — рак щитовидной железы.

Note. UNL — upper normal level (considering sex); TC — thyroid cancer.

Таблица 4. Кальцитонин в смыве из пункционной иглы

Table 4. Calcitonin in wash-out fluid from fine needle aspiration (FNA) of thyroid nodules

КТ в смыве, пг/мл Ctn in washout, pg/mL	Цитологическое заключение FNA-cytology	Гистологическое заключение Hystology	КТ в сыворотке крови, пг/мл Serum Ctn, pg/ml		РЭА в сыворотке крови, нг/мл**** Serum CEA, ng/ml****	RET-мутация RET gene mutation
			Базальный Basal	Стимулированный** Stimulated**		
>2000	МРЩЖ MTC	МРЩЖ MTC	45,8	—	6,5	Нет No
>2000	Атипия* AUS*	МРЩЖ MTC	77	—	8,9	Нет No
>2000	УЗ, АИТ NG, AIT	—	12,1	—	1,7	—
938	Атипия* AUS*	УЗ, микроПР NG, microPTC	4,5***	34	1,2	Нет No
578	Атипия* AUS*	—	13,4	—	2,9	Нет No
541	УЗ, АИТ NG, AIT	—	30,7	—	0,9	—
230	УЗ, АИТ NG, AIT	—	18,2	122	1,6	Нет No
200	УЗ NG	—	22,5	362	1,6	Нет
150	Атипия* AUS*	УЗ, АИТ NG, AIT	17,6	300	1,1	p.Ser649Leu
71	УЗ NG	—	8,1	109	1,8	—
68	МРЩЖ? MTC?	Фолликулярная аденома из оксифильных клеток, микроПР Follicular adenoma from oxyphil cells, microPTC	15,6	—	0,9	—
14	УЗ NG	—	43,1	450	—	Нет No
10,5	Атипия* AUS*	—	50,3	—	—	—
5,7	УЗ NG	—	22,4	—	1,8	—
3,6	УЗ NG	—	93,3	—	2,8	—
2,1	УЗ NG	—	14,1	—	1,8	—
1,5	УЗ NG	—	16,2	—	1,9	—
0,5	УЗ NG	—	15,7	—	0,9	—
0,5	УЗ NG	—	22,7	—	—	—
—	УЗ NG	—	15,6	250	—	—

*Атипия/фолликулярное образование неопределенного значения, соответствует категории III (Bethesda, 2017). **Кальцитонин, стимулированный глюконатом кальция (25 мг/кг). ***Кальцитонин, определенный с помощью радиоиммунного анализа (Immulite, кальцитонин 640 пг/мл). ****Референсный интервал для раково-эмбрионального антигена (<4,7 нг/мл).

Примечание. КТ — кальцитонин; МРЩЖ — медулярный рак щитовидной железы, микроПР — папиллярная микрокарцинома, УЗ — узловой зоб, АИТ — аутоиммунный тиреоидит.

*Atypia/follicular lesion of indetermined significance corresponding to category III (Bethesda, 2017). **Calcitonin stimulated by calcium gluconate (25 mg/kg). *** Calcitonin determined with radioimmune test (Immulite, calcitonin 640 ng/ml). ****CEA — carcinoembryonic antigen, reference range <4.7 ng/ml. Note. Ctn — calcitonin; MTC — medullary thyroid cancer, microPTC — papillary microcarcinoma, NG — nodular goiter, AIT — autoimmune thyroiditis.

Исследование раково-эмбрионального антигена.

Определение концентрации РЭА проведено 42 пациентам. У больных с морфологически подтвержденным МРЩЖ (см. табл. 2) РЭА был повышен в 53 % (8/15) случаев. Повышение РЭА чаще было умеренным, у 3 (20 %) — выше 10 нг/мл. Максимальное повышение РЭА (711 нг/мл) выявлено у пациентки с кистозной формой МРЩЖ, с опухолью 6 см. Через 3 мес после операции уровень РЭА у нее снизился до 3,2 нг/мл. Среди пациентов без МРЩЖ уровень РЭА был повышен в 2 (7 %; 2/27) случаях: при недифференцированном РЩЖ (5,5 нг/мл) и метастатическом колоректальном раке (670,8 нг/мл).

Дискордантные результаты при использовании разных методов определения кальцитонина. Пациент К., 20 лет, обратился в клинику с подозрением на МРЩЖ. При обследовании по месту жительства КТ — 640 пг/мл (Immulite 2000, Siemens), при пункции — цитологическая картина фолликулярной опухоли. При повторном исследовании в другой коммерческой лаборатории КТ — 346 пг/мл (Immulite 2000, Siemens), паратгормон — 815 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), кальций — 2,37 ммоль/л (норма 2,15–2,55 ммоль/л).

При обследовании в нашем центре сывороточный КТ составил 4,5 пг/мл (метод ИРМА, Izotop), РЭА — 1,2 нг/мл (норма до 4,7 нг/мл), паратгормон — 26 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), стимулированный кальций КТ — 34 пг/мл. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в левой доле щитовидной железы узел 4 мм, в правой — 5 мм. При пункции узла правой доли получен коллоид и мономорфные «голые» ядра (Bethesda I). При пункции узла левой доли — единичные клетки с овальными ядрами и хвостатой цитоплазмой (фибробластоподобные клетки? другое?); в фибриновых тяжах обнаружены фрагменты оксифильного вещества и мономорфные «голые ядра», о принадлежности которых высказаться не представляется возможным (Bethesda III). Кальцитонин в пунктате узла правой доли составил 1,5 пг/мл, узла левой доли — 938 пг/мл (метод ИРМА). При повторной биопсии КТ в пунктате узла левой доли — 521 пг/мл.

Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование 10, 11, 13–15-х экзонов гена *RET*. Герминальной мутации не обнаружено. Рекомендовано наблюдение. Через 1 мес при обследовании по месту жительства КТ — 530 пг/мл (Immulite 2000, Siemens). Учитывая дискордантные результаты сывороточного КТ, а также высокий уровень КТ в пунктате узла левой доли ЩЖ, рекомендовано проведение гемитиреоидэктомии слева. При гистологическом исследовании подтвержден узловой зоб и обнаружена папиллярная микрокарцинома (2 мм).

Обсуждение

Скрининг КТ у пациентов с узлами ЩЖ позволяет улучшить диагностику МРЩЖ у пациентов, в том

числе с отрицательным цитологическим заключением, и провести радикальное хирургическое лечение за счет раннего выявления медулярной карциномы [4]. Однако пороговое значение для принятия решения о хирургическом лечении пациентов с повышенным КТ четко не определено, что связано с большим количеством ложноположительных результатов в так называемой «серой зоне» КТ — до 50–100 пг/мл. Кальцитонин может повышаться при С-клеточной гиперплазии, которая в ряде случаев сопровождается тиреоидитом и папиллярным раком ЩЖ [2]. Кальцитонин может экспрессироваться нейроэндокринными опухолями различной локализации, но чаще поджелудочной железы и легких [10]. Кальцитонин может повышаться при гипергастринемии (синдром Золлингера–Эллисона), гиперкальциемии (гиперпаратиреоз), панкреатите, хронической болезни почек, сепсисе, пернициозной анемии, мастоцитозе. Кальцитонин могут повышать ингибиторы протонной помпы, глюкокортикоиды, бета-блокаторы [2, 9]. Ложно завышенный уровень КТ может ошибочно определяться у лиц, в крови которых имеются гетерофильные антитела [11–13] или образуются комплексы КТ с иммуноглобулином, так называемый макрокальцитонин [14].

Мы проанализировали группу пациентов с уровнем КТ, который превышает верхнюю границу референсного интервала, но <100 пг/мл. Вероятность МРЩЖ в данной группе составила 22 %. Максимальная вероятность МРЩЖ была при КТ выше 50 пг/мл (81 %); в интервале КТ 31–50 пг/мл МРЩЖ выявлен у 38 % пациентов. При КТ ниже 30 пг/мл и 20 пг/мл вероятность МРЩЖ составила соответственно 9 % и 6 %.

У большинства больных МРЩЖ (65 %) размеры опухоли не превышали 1 см, что соответствует критериям микрокарциномы. Однако у 22 % пациентов выявлены метастазы в лимфатические узлы шеи, что относит их к III прогностической стадии. И хотя все больные МРЩЖ, кроме 1, (96 %) были оперированы радикально, у некоторых пациентов сохраняется повышенный КТ после операции. В нашем исследовании у 67-летней больной с герминальной мутацией p.Val804Met послеоперационный КТ в течение 2 лет держится на уровне 28–32 пг/мл, без признаков регионарного и отдаленного метастазирования. Еще у 1 пациентки со sporadическим МРЩЖ, с нормализацией послеоперационного КТ отмечен рост КТ до 21 пг/мл через 3 года после операции.

Интересной находкой было частое обнаружение герминальной мутации p.Val804Met в гене *RET* у больных МРЩЖ без отягощенного семейного анамнеза. Данная мутация относится к группе MOD — умеренного риска агрессивного МРЩЖ [1] — и является одной из самых часто встречающихся патогенных *RET*-мутаций, но с очень низкой пенетрантностью [15], что объясняет отсутствие семейного анамнеза у этих пациентов.

Среди пациентов без МРЩЖ, но с повышенным КТ другие опухоли ЩЖ выявлены в 35 % (28/80) случаев, чаще — папиллярный РЩЖ (25 %). У 13 % (10/80) больных имелись другие злокачественные новообразования. Аденома паращитовидной железы выявлена у 3 % (2/80) пациентов. Максимальное повышение КТ в данной группе было у пациентов с хронической болезнью почек и метастатическим поражением печени с синдромом холестаза и асцитом.

Для снижения количества ложноположительных результатов предлагалось повысить пороговое значение КТ для диагностики МРЩЖ до 23–35 пг/мл для женщин и 43–68 пг/мл для мужчин [16–18]. Американская тиреоидологическая ассоциация рекомендует углубленно обследовать на предмет МРЩЖ пациентов с КТ выше 50–100 пг/мл [19]. Больным с умеренным повышением КТ рекомендовалось проведение пробы с пентагастрином (не зарегистрирован в России) или глюконатом кальция. Однако если для пробы с пентагастрином было принято пороговое значение стимулированного КТ (>100 пг/мл), то для пробы с глюконатом кальция рекомендуемый порог не определен. Предлагались следующие критерии для диагностики МРЩЖ: повышение стимулированного КТ в 3–4 раза по сравнению с базальным [5], уровень стимулированного КТ для женщин и мужчин соответственно >79 и 544 пг/мл [16], >780 и 1500 пг/мл [17], >184 и 1620 пг/мл [20]. Учитывая столь широкий разброс рекомендованных значений стимулированного КТ и, соответственно, трудность в интерпретации результатов, мы редко используем этот тест в клинике. Единичные случаи проведения пробы с глюконатом кальция у пациентов с умеренно повышенным КТ продемонстрировали повышение стимулированного КТ до 300 пг/мл у женщин и до 450 пг/мл у мужчин без морфологического подтверждения МРЩЖ.

Исследование КТ в пунктате (смыве из пункционной иглы) является еще одной опцией для улучшения диагностики МРЩЖ у пациентов с умеренным повышением КТ в крови — 20–100 пг/мл [19]. Определение КТ в пунктате позволяет дополнительно выявить МРЩЖ у больных с отрицательным цитологическим заключением [21]. По данным P. Trimboli [22], у пациентов с сывороточным уровнем КТ <100 пг/мл цитологическое исследование позволило диагностировать МРЩЖ только в 50 % случаев. Одновременное использование цитологии и КТ в смыве выявило МРЩЖ у 100 % пациентов [22]. Однако пороговое значение для КТ в смыве также не установлено. По данным С. Diazzì [23], достоверно судить о МРЩЖ можно при КТ в пунктате >1000 пг/мл, в диапазоне 36–1000 пг/мл может быть и МРЩЖ, и С-клеточная гиперплазия. Уровень в пунктате <17 пг/мл исключает МРЩЖ в узле. Предлагались также пороговые значения 39,6 пг/мл [22] и 21 пг/мл [24]. В нашем исследовании у больных МРЩЖ КТ в пунктате превышал 2000 пг/мл. У паци-

ентов без цитологического подтверждения МРЩЖ КТ в пунктате повышался до 150–2000 пг/мл и более. Однако учитывая то, что из них лишь 2 пациента с КТ в пунктате 150 и 938 пг/мл прооперированы, данных для интерпретации результатов недостаточно. Тем не менее, учитывая возможность повышения КТ в пунктате до 938 пг/мл при гистологически подтвержденном отсутствии МРЩЖ, необходимо с осторожностью подходить к интерпретации КТ в смыве.

Одной из причин ложно повышенного КТ является присутствие в крови пациента гетерофильных антител [11, 12], которые неспецифически связываются с компонентами тест-системы, что анализатор ошибочно регистрирует как повышение КТ в крови. Для выявления таких ошибок рекомендована предварительная инкубация сыворотки пациента в пробирке со специальными антителами, блокирующими гетерофильные антитела пациента (heterophilic-blocking tubes, НВТ), или исследовать образец крови другим методом [11]. Мы наблюдали пациента, у которого в сторонней лаборатории получен повышенный уровень КТ — 640 пг/мл, но при использовании другого метода его уровень оказался в норме. Примечательно, что пациент трижды на протяжении 3 мес сдавал анализ в лабораториях по месту жительства, но в обеих использовали тест-систему Immulite, и трижды он получал уровень КТ >300 пг/мл. Интересно, что повышен был не только КТ, но и паратгормон (815 пг/мл), который также оказался в норме (26 пг/мл) при исследовании другим методом, что является дополнительным аргументом в пользу интерференции с гетерофильными антителами, способными искажать разные тесты. Однако учитывая также высокий уровень КТ в пунктате узла ЩЖ (938 пг/мл), пациенту проведена гемитиреоидэктомия, и при гистологическом исследовании подтвержден узловый зоб и папиллярная микрокарцинома.

Дополнительное исследование РЭА у пациентов с умеренно повышенным КТ может быть полезным в 50 % случаев. Однако повышение РЭА также было умеренным. Лишь у 3 пациентов РЭА превышал 10 нг/мл, из них у 1 — достигал 791 нг/мл. Учитывая то, что РЭА не является специфичным маркером МРЩЖ и повышается при колоректальном раке, метастатическом раке молочной железы и некоторых других опухолях, любое повышение РЭА следует интерпретировать с осторожностью.

Показания к хирургическому лечению при умеренно повышенном КТ, но без цитологического подтверждения МРЩЖ также четко не определены. P.W. Rosario [25] считает, что наличие одного лишь умеренного повышения КТ, без других признаков, не позволяет поставить диагноз МРЩЖ, и такие пациенты требуют дополнительного обследования и наблюдения. F. Raue [26] предлагает оперировать больных с КТ >30 и 60 пг/мл (у женщин и мужчин соответственно). В сомнительных случаях следует проверять уровень КТ каждые 3–6 мес

и при росте КТ — оперировать. Однако учитывая то, что при КТ <100 пг/мл радикальное лечение можно провести практически у 100 % больных МРЩЖ, нет никакой срочности в выполнении операции. В нашей группе из 45 оперированных пациентов от хирургического лечения можно было воздержаться у 1 пациентки с узловым зобом (с мутацией p.Ser649Leu, вероятно непатогенной, Global Variom LOVD/неясного значения, ClinVar) и, возможно, у 1 пациента с узловым зобом и папиллярной микрокарциномой. У остальных больных при морфологическом исследовании подтверждено наличие рака ЩЖ или аденомы ЩЖ или паращитовидной железы. Неоперированные пациенты находятся под наблюдением.

Заключение

Таким образом, 22 % пациентов с умеренно повышенным КТ до 100 пг/мл имеют МРЩЖ, в том числе с метастазами в шейные лимфоузлы, который возможно прооперировать радикально. При КТ 50–100 пг/мл вероятность МРЩЖ составляет 81 %. В отсутствие МРЩЖ у 35 % пациентов выявляются другие опухоли

ЩЖ, у 13 % — злокачественные опухоли нетиреоидного происхождения.

При отсутствии цитологических данных, подтверждающих опухоль ЩЖ, даже при повышенном КТ в пункте узла ЩЖ мы предлагаем наблюдение с периодической оценкой сывороточного КТ и УЗИ шеи, так как даже в случае недиагностированного МРЩЖ заболевание с большой вероятностью будет локализованным и при регулярном контроле отсроченное хирургическое лечение не повлияет на его результат. Исключением могут быть только кистозные формы МРЩЖ, при которых получение цитологического диагноза МРЩЖ крайне затруднительно. Целесообразность определения КТ в пункте у данной категории больных требует оценки на большей выборке. Исследование РЭА может оказаться полезным у некоторых пациентов при исключении других причин повышения РЭА. В сомнительных случаях мы рекомендуем проводить молекулярно-генетическое исследование гена *RET* и при обнаружении патогенной мутации проводить хирургическое лечение.

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

1. Wells S.A., Asa S.L., Dralle H. et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6): 567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335.
2. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(6):941–53. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.008.
3. Pacini F., Fontanelli M., Fugazzola L. et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(4): 826–9. DOI: 10.1210/jcem.78.4.8157706.
4. Elisei R., Bottici V., Luchetti F. et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):163–8. DOI: 10.1210/jc.2003-030550.
5. Elisei R., Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Res* 2013;6(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/1756-6614-6-S1-S2.
6. Karges W., Dralle H., Raue F. et al. German Society for Endocrinology (DGE) — Thyroid Section. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(1):52–8. DOI: 10.1055/s-2004-815727.
7. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. Эндокринная хирургия 2015;9(3):7–14. [Bel'tseich D.G., Vanushko V.E., Mel'nichenko G.A. et al. Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer. *Endokrinnyaya hirurgiya = Endocrine Surgery* 2015;9(3):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg201537-14.
8. Costante G., Meringolo D., Durante C. et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2): 450–5. DOI: 10.1210/jc.2006-1590.
9. Toledo S.P., Lourenço D.M., Santos M.A. et al. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(7):699–706. DOI: 10.1590/S1807-59322009000700015.
10. Nozières C., Chardon L., Goichot B. et al. Neuroendocrine tumors producing calcitonin: characteristics, prognosis and potential interest of calcitonin monitoring during follow-up. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(3):335–41. DOI: 10.1530/EJE-15-0917.
11. Censi S., Cavedon E., Fernando S.W. et al. Calcitonin measurement and immunoassay interference: a case report and literature review. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(12): 1861–70. DOI: 10.1515/cclm-2015-1161.
12. Giovanella L., Suriano S. Spurious hypercalcitoninemia and heterophilic antibodies in patients with thyroid nodules. *Head Neck* 2011;33(1):95–7. DOI: 10.1002/hed.21405.
13. Lupoli G.A., Barba L., Liotti A. et al. Falsely elevated thyroglobulin and calcitonin due to rheumatoid factor in non-relapsing thyroid carcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(5):e14178. DOI: 10.1097/MD.00000000000014178.
14. Alves T.G., Kasamatsu T.S., Yang J.H. et al. Macrocalcitonin is a novel pitfall in the routine of serum calcitonin immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(2):653–8. DOI: 10.1210/jc.2015-3137.
15. Loveday C., Josephs K., Chubb D. et al. p.Val804Met, the most frequent pathogenic mutation in *RET*, confers a very low lifetime risk of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(11):4275–82. DOI: 10.1210/jc.2017-02529.
16. Mian C., Perrino M., Colombo C. et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2014;99(5):1656–64.
DOI: 10.1210/jc.2013-4088.
17. Niederle M.B., Scheuba C., Gessl A. et al. Calcium-stimulated calcitonin – the “new standard” in the diagnosis of thyroid C-cell disease – clinically relevant gender-specific cut-off levels for an “old test”. *Biochem Med (Zagreb)* 2018;58(3):030710.
DOI: 10.11613/BM.2018.030710.
 18. Allelein S., Ehlers M., Morneau C. et al. Measurement of basal serum calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Horm Metab Res* 2018;50(1):23–8.
DOI: 10.1055/s-0043-122237.
 19. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
 20. Colombo C., Verga U., Mian C. et al. Comparison of calcium and penta-gastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):905–13.
DOI: 10.1210/jc.2011-2033.
 21. Trimboli P., Giannelli J., Marques B. et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2021;75(1):33–9.
DOI: 10.1007/s12020-021-02892-x.
 22. Trimboli P., Cremonini N., Ceriani L. et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(1):135–40.
DOI: 10.1111/cen.12234.
 23. Diazzi C., Madeo B., Taliani E. et al. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endocr Pract* 2013;19(5):769–79.
DOI: 10.4158/EP12420.OR.
 24. Kihara M., Hirokawa M., Kudo T. et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washout fluid by electrochemiluminescence immunoassay for thyroid tumors. *Thyroid Res* 2018;11:15.
DOI: 10.1186/s13044-018-0059-4.
 25. Rosario P.W., Calsolari M.R. Basal serum calcitonin, after calcium stimulation, and in the needle washout of patients with thyroid nodules and mild or moderate basal hypercalcitoninemia. *Horm Metab Res* 2017;49(2):129–34.
DOI: 10.1055/s-0042-121895.
 26. Raue F., Frank-Raue K. Calcitonin screening in nodular goiter-upper limits. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(13):221.
DOI: 10.3238/arztebl.2018.0221a.

Вклад авторов

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

А.А. Ильин: концепция исследования, сбор и обработка материала;

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

Н.В. Желонкина: сбор материала, выполнение ультразвуковых исследований;

П.А. Исаев: сбор материала, проведение операций;

В.В. Полькин: сбор материала, проведение операций, ассистирование;

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: научное консультирование.

Authors' contribution

N.V. Severskaya: review of publications on the topic of the article, development of the study design, analysis of the data obtained, article writing, patient supervision;

A.A. Ilyin: the concept of research, collection and processing of material;

I.V. Chebotareva: collection and processing of material, laboratory diagnostics;

N.V. Zhelonkina: collecting material, performing ultrasound examinations;

P.A. Isaev: collecting material, conducting operations;

V.V. Polkin: collecting material, conducting operations, assisting;

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

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

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

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

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (протокол № 663 от 19.01.2022 г.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 19.10.2021. **Принята к публикации:** 21.11.2021.

Article submitted: 19.10.2021. **Accepted for publication:** 21.11.2021

Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз

В.С. Косоруков¹, Г.Р. Абузарова², Е.Р. Захарочкина³, О.Ю. Гамзелева⁴, К.А. Яценко⁵

¹Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 2;

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

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119435 Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4;

⁴ЗАО «ФармФирма «Сотекс»; Россия, 115201 Москва, Каширское шоссе, 22, корп. 4;

⁵ИП «Яценко К.А.»; Россия, 121614 Москва, Осенний бульвар, 20, корп. 2

Контакты: Гузаль Рафаиловна Абузарова abuzarova_mnioi@bk.ru

Введение. Болевой синдром значительно влияет на качество жизни и повседневную активность онкологических пациентов, особенно в терминальных стадиях заболевания. Несмотря на то что опиоидные анальгетики являются «золотым стандартом» терапии, их применение связано с бюрократическими трудностями, а также риском развития ряда нежелательных реакций и лекарственной зависимости. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный обезболивающий препарат для подкожного введения. В ходе клинических исследований I и II фаз был доказан высокий уровень его эффективности, сопоставимый с действием морфина, а также благоприятный профиль безопасности.

Цель исследования – оценить безопасность, переносимость и фармакокинетику тафалгина после подкожного введения у здоровых добровольцев, а также эффективность и безопасность различных доз этого препарата у пациентов с болевым синдромом при злокачественных новообразованиях.

Материалы и методы. В клиническом исследовании I фазы приняли участие 39 здоровых добровольцев мужского пола. Препарат вводили однократно подкожно в дозах от 0,05 до 7 мг. Образцы плазмы крови отбирали в течение 120 ч, далее определяли профиль безопасности и переносимости препарата и его основные фармакокинетические характеристики. В клиническом исследовании II фазы приняли участие 42 пациента с выраженным болевым синдромом, вызванным злокачественными новообразованиями, ранее принимавшие морфин. На 1-м этапе (10 дней) все больные были рандомизированы в группы, получавшие тафалгин в дозе 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мг (частоту дозирования подбирали индивидуально), а на 2-м – в группы тафалгина (с подобранной на 1-м этапе дозой) и морфина (с подобранной до начала клинических исследований дозой) и получали препараты в течение 7 дней. Оценивались эффективность и безопасность тафалгина по сравнению с морфином, а также фармакокинетические параметры исследуемого лекарственного средства.

Результаты. Тафалгин характеризуется быстрой абсорбцией при подкожном введении (менее 30 мин), что обеспечивает скорое развитие клинического эффекта, а также не кумулируется в организме. Использование этого препарата у онкологических пациентов позволяло сохранить достаточное обезболивание, достигнутое ранее на фоне внутримышечного применения морфина, в 100 % случаев. Динамика среднесуточного балла интенсивности боли и потребность в дополнительных анальгетиках не различались между группами. На фоне применения тафалгина не требовалось увеличения дозы препарата или частоты введения. При сравнении средних индивидуальных дневных доз морфина и тафалгина эквивалентный потенциал исследуемого препарата составил 1:3. Профиль безопасности тафалгина благоприятен: выявленные в ходе описанных исследований нежелательные явления были выражены слабо или умеренно и не являлись жизнеугрожающими. На фоне использования тафалгина отмечены снижение числа опиоидиндуцированных побочных эффектов у пациентов, изначально получавших парентерально морфин, и тенденция к улучшению качества сна.

Заключение. Данные, полученные в ходе первого в нашей стране клинического испытания нового селективного препарата тафалгин, тропного к опиоидным μ 1-рецепторам, однозначно демонстрируют его высокую эффективность и безопасность, а также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: обезболивание, онкологические пациенты, тафалгин, пептиды

Для цитирования: Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):89–107. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107

Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials

V.S. Kosorukov¹, G.R. Abuzarova², E.R. Zakharochkina³, O.Yu. Gamzeleva⁴, K.A. Yatsenko⁵

¹Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

⁴PharmFirma “Sotex”; Bld. 4, 22 Kashirskoe Shosse, Moscow 115201, Russia;

⁵IP “Yatsenko K.A.”; Bld. 2, 20 Osenniy bul’var, Moscow 121614, Russia

Contacts: Guzel Rafailovna Abuzarova abuzarova_mnoi@bk.ru

Introduction. Pain syndrome significantly affects quality of life and daily activities of patients with cancer, especially at terminal stages of the disease. Opioid analgesics are considered the “gold standard” of therapy, but their use is associated with bureaucratic difficulties, as well as risk of a number of adverse events and drug dependency. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide analgesic for subcutaneous injection. Phase I and II clinical trials demonstrated its high effectiveness comparable to morphine and favorable safety profile.

The study objective is to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of tafalgin after subcutaneous injection in healthy volunteers, as well as effectiveness and safety of varying doses in patients with pain syndrome due to malignant tumors.

Materials and methods. Phase I clinical trial included 39 healthy male volunteers. The drug was injected once subcutaneously at doses between 0.05 and 7 mg. Plasma samples were obtained in the first 120 hours, and safety profile, tolerability and main pharmacokinetic characteristics of the pharmaceutical were determined. Phase II clinical study included 42 patients with severe pain syndrome caused by malignant tumors who previously received morphine. At the 1st stage (10 days), all patients were randomized in groups receiving tafalgin at doses 2, 3, 4, 5, 6 or 7 mg (dosing frequency was determined individually); at the 2nd stage the patients were randomized into tafalgin (with dose determined at the 1st stage) and morphine (with dose determined prior to the clinical trial) groups and received the medications for 7 days. Effectiveness and safety of tafalgin compared to morphine and pharmacokinetic parameters of the studied drug were evaluated.

Results. Tafalgin is characterized by fast absorption after subcutaneous administration (less than 30 minutes) which allows for fast clinical effect and absence of accumulation in the body. Use of this pharmaceutical in patients with cancer allowed to maintain appropriate pain management achieved earlier through intramuscular morphine administration in 100 % of cases. Dynamics of mean daily pain intensity and necessity of additional analgesics did not differ between the groups. Use of tafalgin did not require an increase in the dose or frequency of administration. Comparison of mean daily individual morphine and tafalgin doses showed that equianalgetic potential of the studied pharmaceutical was 1:3. Safety profile of tafalgin was favorable: adverse events during the trial were mild or moderate and not life-threatening. Use of tafalgin was associated with decreased number of opioid-induced adverse effects and improved quality of sleep in patients who previously received morphine parenterally.

Conclusion. Data obtained during the first in Russia clinical trial of a new selective pharmaceutical tafalgin with tropism to opioid μ 1-receptors definitively demonstrates its high effectiveness and safety and shows the necessity of further studies in this field.

Key words: pain management, patients with cancer, tafalgin, peptides

For citation: Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharochkina E.R. et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(2):89–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107

Введение

Острая и хроническая боль при онкологических заболеваниях является одним из наиболее труднопере-

носимых и психологически тяжелых симптомов. Согласно более ранним данным, болевой синдром отмечается у 52–77 % пациентов с онкологическими

заболеваниями [1], тогда как недавние исследования показывают, что он наблюдается у 24–60 % пациентов в процессе лечения злокачественных новообразований [2–4] и у 62–86 % больных с распространенными или метастазирующими формами заболевания [5–7]. По данным систематического обзора результатов 122 клинических исследований с участием более 95 тыс. пациентов, проведенного в 2016 г., этот синдром присутствует у 66,4 % пациентов с распространенным онкологическим процессом, при метастазировании или в терминальной фазе, а также у 55 % пациентов в процессе терапии заболевания и у 39,3 % пациентов, завершивших терапию и находящихся в ремиссии [8]. Высокая частота встречаемости болевого синдрома свидетельствует о необходимости постоянного поиска и подбора новых терапевтических схем для его предотвращения или снижения выраженности боли.

Болевой синдром оказывает огромное влияние на качество жизни пациентов [9, 10]. Показано, что болевые ощущения при онкологических заболеваниях существенно ограничивают и изменяют психосоциальную сферу жизни [11, 12]. Зачастую боль мешает сосредоточиться, заниматься мыслительной деятельностью и осуществлять повседневную активность [13], что приводит к сложностям в профессиональной деятельности, а иногда и к невозможности участвовать в ней. Недостаточный контроль за болевым синдромом, вызванным злокачественным новообразованием, негативно влияет на состояние здоровья и психическое благополучие пациентов [10], их функциональный статус, физическую активность, подвижность, качество сна и социальные взаимодействия [14–16]. До трети онкологических пациентов отмечают, что данный синдром вызывает у них тяжелое недомогание. Некоторые из этих больных характеризуют болевые ощущения, ассоциированные с онкологическим заболеванием, как непереносимые [13]. Потеря трудоспособности по причине выраженного болевого синдрома, связанного со злокачественными новообразованиями, остается значимой социально-экономической проблемой. В связи с этим наблюдаются снижение годового дохода пациентов более чем на 50 % и значительное увеличение их потребности в медицинской помощи [17], в том числе в рамках программы обязательного медицинского страхования [18].

Современный спектр фармакологических методов обезболивания включает применение лекарственных препаратов различных групп: опиоидных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), препаратов комбинированного состава, кортикостероидов, противосудорожных и психофармакологических препаратов (антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов и др.) [19]. Выбор лекарственных средств осуществляется в рамках предложенной в 1986 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 3-сту-

пенчатой «лестницы обезболивания», согласно которой в зависимости от выраженности боли, оцениваемой пациентом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), используются НПВС или парацетамол и адъюванты (при слабой боли – 10–40 % по ВАШ), слабые опиоиды в сочетании с НПВС или парацетамолом (при умеренной или сильной боли – 40–70 % по ВАШ) или сильные опиоиды в комбинации с НПВС, парацетамолом или препаратами адъювантной терапии (при сильной боли – более 70 % по ВАШ) [20]. И хотя «лестница обезболивания» уже утрачивает свою значимость и не является строгим протоколом, согласно современной концепции рекомендаций ВОЗ по терапии боли у онкологических пациентов от 2018 г., она остается полезным обучающим инструментом [21].

Прием опиоидных препаратов показан значительному числу пациентов с онкологическими заболеваниями, однако их применение сопряжено с бюрократическими и юридическими сложностями и опиоидофобией среди врачей и больных. Использование опиоидных анальгетиков ассоциировано с высоким риском развития целого ряда нежелательных явлений (НЯ), среди которых запоры, тошнота, сонливость, снижение когнитивных функций, утомление, повышенный риск потери равновесия (риск падений), а также иммуносупрессия [22]. Опиоидные препараты ассоциированы с высоким риском лекарственной зависимости, отмечаемым у пациентов с хронической болью [23]. В странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) приняты строгие правила по контролю за наркотическими (опиоидными) анальгетиками. С одной стороны, данные правила призваны снизить уровень наркомании и тем самым направлены на улучшение общественного здоровья, а с другой – они ограничивают доступность опиоидов для терапии боли, в том числе для онкологических пациентов [24].

Несмотря на то что, согласно алгоритмам ВОЗ, преимущество отдается применению неинвазивных форм лекарственных препаратов, существует ряд состояний и ограничений, препятствующих назначению пероральных лекарственных форм определенным контингентам онкологических пациентов. Во-первых, назначение пероральных препаратов невозможно или крайне затруднено у больных с дисфагией, неконтролируемой рвотой или обструкцией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также у больных в бессознательном состоянии [25, 26]. Большой проблемой является орофациальная боль при опухолях головы и шеи, которая возникает или усиливается на этапах противоопухолевой терапии. Предшествующее оперативное вмешательство на органах ЖКТ также может быть причиной крайне низкой биодоступности пероральных препаратов. Кроме того, на биодоступность анальгетиков при пероральном приеме влияют множество внешних и внутренних факторов, среди которых

тошнота, рвота, диарея, синдром мальабсорбции, прием пищи или напитков с особыми свойствами (например, грейпфрутового сока) и других лекарственных средств, а также генетическая детерминированность. Все эти факторы ведут как к снижению эффективности анальгетиков, так и к увеличению их плазматической концентрации, что особенно опасно при узком терапевтическом диапазоне препарата [27]. Применение трансдермальных терапевтических систем с опиоидом, например с фентанилом, также не всегда возможно, поскольку способность абсорбции этого препарата через кожу значительно снижается у пациентов с кахексией, пожилых пациентов, пациентов с выраженной потливостью или в жаркое время года. Трансдермальные терапевтические системы с использованием фентанила не назначают при повышении температуры тела из-за неуправляемой фармакокинетики данного препарата, при аллергических реакциях на клеящее вещество пластыря.

Следовательно, несмотря на довольно широкий перечень неинвазивных опиоидных анальгетиков, в некоторых случаях мы вынуждены переходить на парентеральное введение препаратов, отдавая предпочтение подкожному введению как наименее травматичному и простому [20, 26, 28]. На практике показано, что подкожный способ инъекций позволяет пациентам вести привычный образ жизни, не затрудняя их мобильность, что мы наблюдаем у больных, получающих постоянно инъекции инсулина [29, 30].

Опиоидные анальгетики, безусловно, относятся к хорошо изученным препаратам в плане эффективности и НЯ. Некоторые опиоид-ассоциированные НЯ расцениваются как серьезные и могут угрожать жизни пациентов [31]. На фоне систематического приема опиоидных анальгетиков есть вероятность возникновения выраженных нарушений работы органов ЖКТ (чаще всего запоры, тошнота и рвота) [32], эндокринопатии [33–35], нарушений сна (в том числе из-за развития апноэ [36]), а также снижения когнитивных функций [37], угнетения дыхательной функции, вплоть до остановки дыхания [38]. Кроме того, сохраняется риск формирования привыкания и наркотической зависимости [39]. В современной литературе описан риск передозировки, зачастую приводящей к летальному исходу [40]. Все описанное создает потребность в поиске новых терапевтических опций.

Для онкологических пациентов с болевым синдромом актуальной продолжает оставаться проблема прорывной боли, т. е. эпизодов сильной боли, которая возникает в случае проведения стабильной опиоидной терапии в режиме, позволяющем контролировать постоянную боль (удерживать ее на низком уровне) [41]. По своему генезу прорывная боль может быть как ноцицептивной, так и нейропатической [42]. Частота ее встречаемости у онкологических пациентов с болевым

синдромом, по разным оценкам составляет от 20 до 70 % [43–45]. Как правило, она соответствует боли умеренной или тяжелой интенсивности [46], продолжается от 15 мин до нескольких часов и ассоциирована со значительным ухудшением физического состояния, сна, повседневной активности и качества жизни пациентов [47]. Основным критерий выбора оптимального препарата для лечения прорывной боли — это быстрое начало действия (от 5 до 15 мин). Кроме того, необходимо, чтобы оптимальное лекарственное средство для терапии такой боли проявляло выраженную эффективность в терапевтическом окне от 15 мин до 1–2 ч. Наконец, препарат для лечения прорывной боли должен быть безопасен и хорошо сочетается с опиоидными препаратами базовой терапии [48]. При этом необходимо подчеркнуть, что, несмотря на понимание характеристик «идеального» препарата для терапии этой боли, проблема ее лечения до сих пор не решена.

Таким образом, очевидна высокая социально-экономическая значимость создания и внедрения в рутинную клиническую практику новых высокоэффективных и безопасных обезболивающих лекарственных средств, оказывающих выраженное антиноцицептивное действие, не вызывающих лекарственной зависимости, не ассоциированных с НЯ, характерными для опиоидов, и обеспечивающих безопасную альтернативу пероральным препаратам.

Тафалгин (группировочное наименование: тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) представляет собой отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения. В рамках доклинических исследований были показаны быстрая абсорбция и высокая биодоступность этого препарата, биотрансформация, не несущая риска лекарственных взаимодействий, отсутствие кумуляции и высокоспецифичный агонизм в отношении $\mu 1$ -опиоидных рецепторов с практически полным отсутствием связывания с другими рецепторами, что делает профиль безопасности препарата особенно привлекательным.

В данной статье кратко освещаются результаты основных клинических исследований тафалгина, а также обсуждаются эффективность и безопасность данного препарата в контексте его уникальных фармакокинетических и фармакодинамических характеристик и перспективы дальнейшего изучения этого лекарственного средства.

Цель исследования — оценить безопасность, переносимость и фармакокинетику тафалгина после подкожного введения у здоровых добровольцев, а также эффективность и безопасность различных доз этого препарата у пациентов с болевым синдромом при злокачественных новообразованиях.

Материалы и методы

В рамках предрегистрационных исследований была проведена полная программа изучения фармакокинетики,

эффективности и безопасности тафалгина с участием как здоровых добровольцев, так и профильных пациентов. Исследования были проведены в соответствии с действующими требованиями российского законодательства и международными правилами проведения клинических исследований (Good Clinical Practice, GCP). В рамках данной публикации обсуждаются результаты клинических исследований I и II фаз.

Клиническое исследование I фазы, целью которого была оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики тафалгина после подкожного введения, проведено с участием 39 здоровых добровольцев мужского пола. Во время исследования никто из них не принимал запрещенную сопутствующую терапию или биологически активные добавки. В связи с отсутствием экстренных ситуаций необходимости использования других медикаментов не возникло. Условия пребывания добровольцев в стационаре (режимы питания, потребления жидкости, физической активности) были стандартизированы. Исследование проводилось в когортах с эскалацией дозы для каждой последующей когорты. Тафалгин вводили однократно подкожно, начиная с когорты, в которой применяли наименьшую дозу препарата. Каждый участник получал только 1 дозу. Эскалацию дозы для каждой последующей когорты проводили только после комплексной оценки НЯ/серьезных НЯ (СНЯ), основных жизненно важных показателей, результатов электрокардиографии, физикального осмотра и лабораторных анализов, а также данных о частоте явлений дозозимитирующей токсичности (ДЛТ). Если в какой-то когорте у 1 человека, получившего исследуемый препарат, была бы выявлена ДЛТ, то число добровольцев пришлось бы увеличить на 3 человека. Если же ни у кого из добровольцев расширенной когорты, принимавших тафалгин, не оказалось бы ДЛТ (т.е. ДЛТ наблюдалась у 1 из 6 человек), в следующей когорте увеличение дозы препарата могло быть продолжено. В противном случае, согласно протоколу, нужно было прекратить ее увеличивать, а максимально переносимой дозой (МПД) считалась бы предыдущая доза.

Для изучения фармакокинетики тафалгина проводили 22 отбора проб крови у каждого добровольца (до введения препарата (0 ч), через 10, 20, 30, 45 мин, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96 и 120 ч после его введения). Рассчитывали следующие параметры: площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдений (AUC_{0-t}), площадь под фармакокинетической кривой с момента приема препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), максимальную концентрацию (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), период полувыведения ($T_{1/2}$), среднее время удержания в плазме крови (MRT), константу элиминации (K_{el}), объем распределения (Vd). Определение концентрации тафалгина в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием системы Triple Quad 4500 (AB Sciex) [49]. На этапе завершения исследования также осуществляли клинический и биохимический анализы крови, изучали показатели коагулограммы. Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составляла не более 14 дней, из которых период скрининга — не более 7 дней.

В *клиническом исследовании II фазы* были изучены эффективность и безопасность различных доз тафалгина у пациентов со злокачественными новообразованиями, сопровождающимися болевым синдромом. Также проведены подбор оптимального режима дозирования препарата и оценка его фармакокинетических параметров при многократном введении.

Интенсивность боли оценивали по нумерологической оценочной шкале (Numeric rating scale for pain, NRS) от 0 до 10 баллов. В исследовании участвовали пациенты с верифицированным диагнозом «злокачественные новообразования» обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет включительно, с сильным болевым синдромом, обусловленным онкологическим заболеванием и купированным с помощью морфина на момент включения в испытание (уровень боли на момент скрининга по шкале NRS < 3 баллов, максимальная суточная доза морфина — 60 мг внутримышечно, длительность приема стабильной дозы морфина — не менее 7 дней до скрининга), и ожидаемой продолжительностью жизни более 1 мес. Больные не получали других анальгетиков, кроме предусмотренных протоколом. Физическая активность пациентов по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) составила от 0 до 3 баллов, т.е. они были активны и более 50 % времени бодрствования проводили в вертикальном положении (2 балла по шкале ECOG) или способны лишь к ограниченному самообслуживанию, находились в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (3 балла по шкале ECOG). Исследование включало 2 этапа. Общая продолжительность испытания для каждого пациента составила не более 20 дней. На 1-м этапе (продолжительность 10 дней) проводили подбор дозы тафалгина: каждый участник получал стартовую разовую дозу препарата согласно рандомизации (2, 3, 4, 5, 6 или 7 мг) с последующим титрованием по установленной схеме. Кратность введения препарата зависела от интенсивности болевого синдрома, которая оценивалась по шкале NRS, у каждого пациента.

Показанный в рамках клинического исследования I фазы приемлемый профиль безопасности различных доз тафалгина, выбранных для данного клинического исследования, позволил предусмотреть параллельный дизайн с использованием различных стартовых доз для каждой из групп. На 2-м этапе на протяжении 7 дней пациенты получали или тафалгин (раствор

для подкожного введения в индивидуально подобранной дозе, установленной на 1-м этапе; максимальная разовая доза — 7 мг, максимальная суточная доза — 42 мг), или морфин (раствор для инъекций внутримышечно в индивидуально подобранной дозе, установленной до начала 1-го этапа). Графическое отображение дизайна исследования представлено на рис. 1.

В случае возникновения у пациентов прорывной боли предполагалось использование морфина в форме раствора для инъекций 10 мг/1 мл. Выбор препарата сравнения был обоснован его широким применением у данной категории больных, а также результатами доклинических исследований тафалгина, которые позволили выдвинуть гипотезу о его сопоставимости с морфином по силе обезболивающего действия. Первичной конечной точкой для оценки эффективности проводимой терапии стала частота достижения достаточного обезболивающего эффекта на протяжении дня. Под этим эффектом понималось обязательное соответствие 2 критериям, в числе которых достижение пациентом среднесуточного балла интенсивности боли по NRS <3 и потребность не более чем в 2 введениях морфина (в дозе 10 мг внутримышечно) для купирования прорывной боли за 10 сут. Для изучения фармакокинетических параметров при многократном введении тафалгина проводили 10 отборов проб крови у каждого пациента (до введения препарата, после его введения

через 15, 30 мин, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4 и 6 ч). Концентрацию действующего вещества в плазме крови определяли методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием системы Triple Quad 4500 (AB Sciex) [49].

Для подтверждения анальгетической эффективности тафалгина дополнительно были выбраны следующие вторичные конечные точки:

- динамика среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS (в баллах);
- средняя интенсивность боли за 1 ч по шкале NRS в интервале между 1-м и 2-м введением на 10-м визите;
- динамика суточной дозы дополнительного анальгетика для купирования прорывной боли (в мг);
- качество ночного сна по 3-балльной шкале Лайкерта на основании данных Дневника пациента (определялась продолжительность ночного сна, не прерываемого из-за боли: 1 балл — хороший сон (6–8 ч), 2 балла — удовлетворительный сон (4–6 ч), 3 балла — плохой сон (менее 4 ч));
- частота увеличения дозы препарата;
- частота потребности смены терапии.

Безопасность терапии оценивали по общему количеству НЯ (стратифицированных по тяжести и частоте) и их частоте; по частоте СНЯ; долям пациентов, у которых зарегистрировано как минимум 1 НЯ, и пациентов, прервавших лечение из-за их возникновения. Также

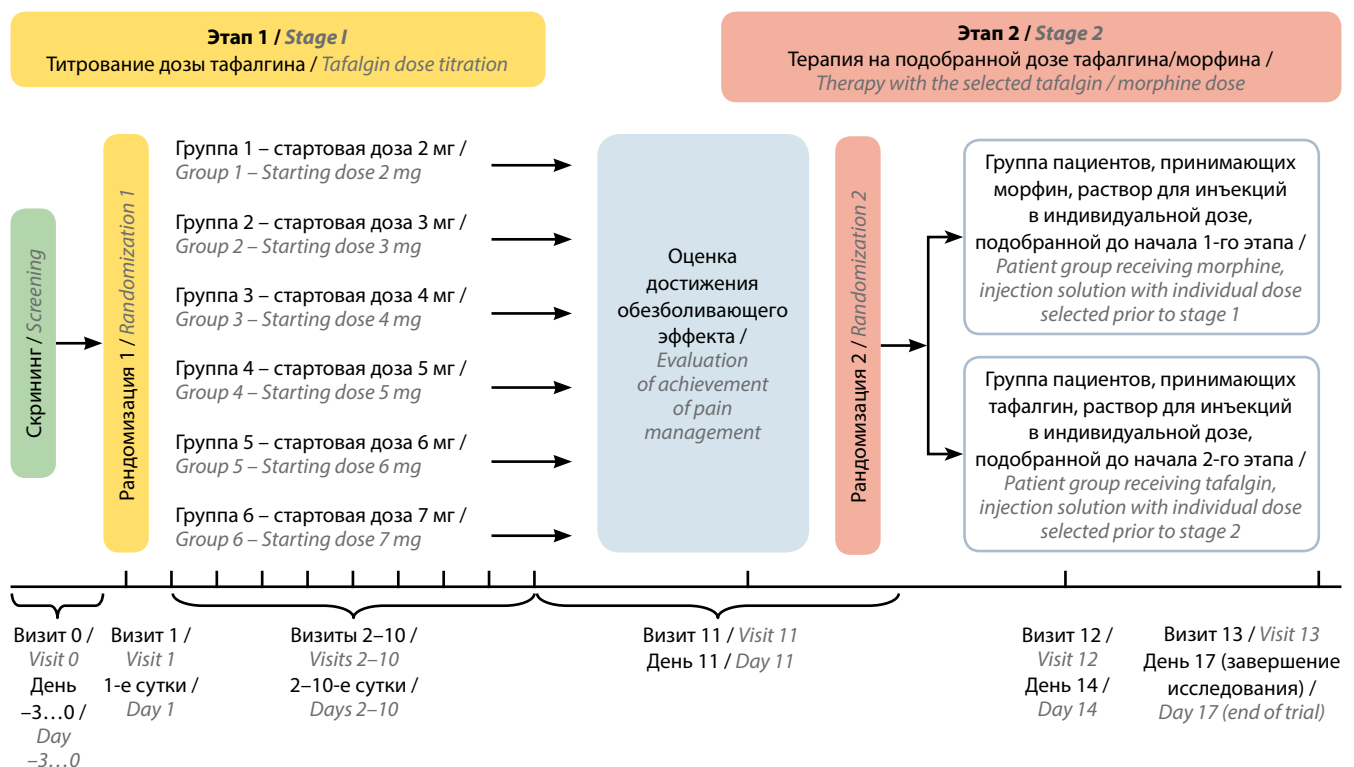


Рис. 1. Графическая схема клинического исследования II фазы

Fig. 1. Diagram of the phase II clinical study

оценивали опиоид-ассоциированные НЯ/СНЯ и определяли долю пациентов, которым потребовалось повышение дозы морфина после перехода на него с тафалгина.

Статистический анализ результатов исследований был проведен в соответствии с требованиями ICH 9 (International Conference on Harmonisation), Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией, и другими требованиями и законами. Для создания условий независимой оценки полученных результатов статистическая обработка данных по окончании обоих исследований была проведена ответственным биостатистиком, не связанным с ведением добровольцев и пациентов, участвовавших в исследовании. Для статистического анализа использовали сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22) и программу R Project (версия 2.6.3, лицензия GPL-2/GPL-3) с расширением *beaR*). Проверку на нормальность распределения данных выполняли общепринятыми методами (применяли критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова). В случае распределения, отличного от нормального (гауссовского), для сравнения показателей эффективности и безопасности препарата использовали непараметрические методы оценки. Описательная статистика представлена для всех собранных в ходе исследования демографических данных, показателей эффективности и безопасности и фармакокинетических показателей.

Результаты

В исследовании I фазы приняли участие 39 добровольцев, средний возраст которых составил $25,69 \pm 4,22$ года (от 18 до 35 лет), средняя масса тела — $77,43 \pm 9,94$ кг (от $61,4 \pm 103,0$ кг), рост — $179,33 \pm 6,38$ см (от 165 до 195 см), средний показатель индекса массы тела (ИМТ) — $24,11 \pm 2,99$ кг/м². Для проведения анализа были использованы 2 популяции добровольцев: фармакокинетическая популяция (все добровольцы, завершившие исследование) и популяция безопасности (все добровольцы, применившие дозу исследуемого препарата и прошедшие процедуры оценки параметров его безопасности).

В рамках исследования I фазы были продемонстрированы хорошие безопасность и переносимость различных доз тафалгина при однократном подкожном введении здоровым добровольцам. В ходе эскалации достигнута максимальная доза препарата 7 мг, при этом не зарегистрировано ни одного случая дозолимитирующей токсичности (НЯ III степени тяжести и выше по Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse

Events, CTCAE)). По оценке врачей-исследователей, переносимость тафалгина у всех добровольцев охарактеризована как «хорошая» или «отличная». Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными в ходе исследования (более 5 % от общего числа НЯ), были: астения ($n = 11$; 28,20 %), сухость во рту ($n = 11$; 28,20 %), гипестезия ($n = 9$; 23,08 %), дискомфорт в голове ($n = 9$; 23,08 %). Наблюдаемые НЯ имели легкую степень тяжести, не требовали лечения и практически все разрешались выздоровлением. Не было зарегистрировано ни одного СНЯ, смертельные случаи не наблюдались. Не было обнаружено и отрицательной динамики по результатам оценки основных жизненно важных показателей, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, ЭКГ-исследования.

Фармакокинетику тафалгина оценивали по его концентрации в плазме крови каждого добровольца после подкожного введения. У добровольцев 1-й когорты, получавших препарат в дозе 0,05 мг, не зарегистрировано ни одного значения концентрации выше нижнего предела количественного определения, в связи с чем данная когорта была исключена из анализа фармакокинетики. Усредненный график зависимости средней концентрации тафалгина от времени при подкожном однократном введении различным когортам добровольцев представлен на рис. 2. По всем показателям степени абсорбции препарата показана дозозависимость: с увеличением дозы отмечалось увеличение средних значений максимальной концентрации тафалгина после однократного введения в плазме крови и средних значений площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (см. рис. 2). Период достижения максимальной концентрации

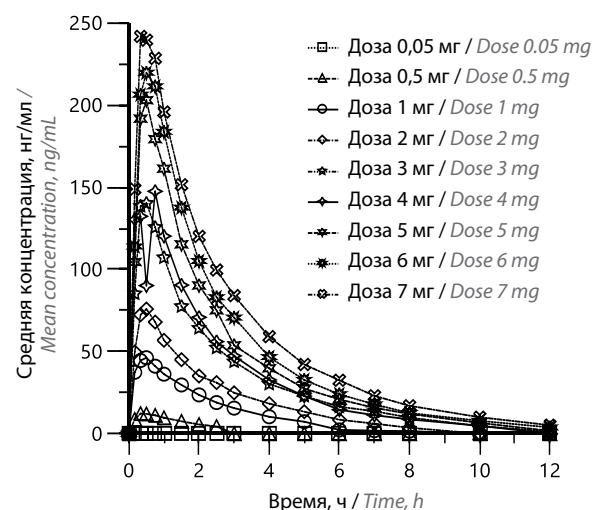


Рис. 2. Усредненный график зависимости средней концентрации тафалгина от времени для доз от 0,5 до 7 мг при подкожном однократном его введении здоровым добровольцам (линейный масштаб)

Fig. 2. Time dependence of mean tafalgina concentration for doses between 0.5 and 7 mg after single subcutaneous injection in healthy volunteers (linear scale)

препарата после подкожного введения в среднем составил 30 мин, что говорит о его быстрой абсорбции из подкожной жировой ткани.

После однократного введения тафалгин интенсивно распределялся не только в кровяном русле, но и в периферических тканях, о чем говорит показатель объема распределения (в среднем от 24 до 39 л), значительно превышающий объем циркулирующей крови. Вслед за распределением наступала достаточно быстрая фаза выведения: период полувыведения препарата составлял от 1,3 до 2,5 ч, таким образом, приблизительно за 15 ч он полностью выводился из системного кровотока. В целом подобные показатели элиминации характерны для терапевтических полипептидов, к каковым относится тафалгин. Среднее время удержания 1 молекулы препарата в организме человека составило $3,03 \pm 0,42$ ч, что также свидетельствует о быстром выведении лекарственного средства из организма. Показатели выведения (период полувыведения, MRT, константа элиминации) не демонстрировали дозовой зависимости.

Задачей клинического исследования II фазы было выяснить профиль безопасности и эффективности различных доз тафалгина у пациентов с болевым синдромом при злокачественных новообразованиях. На 1-м этапе были рандомизированы 42 пациента мужского и женского пола. Средний возраст больных в популяции (Mean $\pm$ SD) составил $59,93 \pm 7,85$ года (от 41 до 70 лет), средняя масса тела (Mean $\pm$ SD) – $73,94 \pm 14,59$ кг (от 45 до 105,0 кг), средний рост (Mean $\pm$ SD) – $172,26 \pm 8,41$ см (от 148 до 188 см), средний показатель ИМТ (Mean $\pm$ SD) – $24,93 \pm 4,93$ кг/м² (от 18,1 до 37,2 кг/м²). Пациенты были разделены на 6 групп, получавших различную стартовую дозу тафалгина: 1-я группа ($n = 6$) – 2 мг; 2-я группа ($n = 6$) – 3 мг; 3-я группа ($n = 12$) – 4 мг; 4-я группа ($n = 6$) – 5 мг; 5-я группа ($n = 6$) – 6 мг; 6-я группа ($n = 6$) – 7 мг. Все группы были сравнимы по демографическим характеристикам ($p > 0,05$). У подавляющего большинства пациентов (85,71 %), включенных в исследование, выявлены сопутствующие заболевания. Хронические заболевания были вне стадии обострения. Среди них наиболее часто встречались ишемия миокарда (у 69,05 % пациентов), миокардиальный фиброз (у 47,62 % пациентов), гипертонзия (у 33,33 % пациентов), хронический панкреатит (у 23,81 % пациентов), хронический бронхит (у 19,05 % пациентов), хронический гастрит (у 16,67 % пациентов), сахарный диабет 2-го типа (у 14,29 % пациентов), сосудистая энцефалопатия (у 11,9 % пациентов).

В ходе 1-го и 2-го этапов исследования были исключены 13 больных; 2 из них выбыли по причине появления в ходе исследования заболеваний или состояний, которые, по мнению врача-исследователя, ухудшали прогноз, а также делали невозможным дальнейшее участие в клиническом испытании. Два паци-

ента исключены в связи с неэффективностью терапии, под которой понимали необходимость применения разовой дозы тафалгина >7 мг и/или превышение максимальной суточной дозы препарата (>42 мг). Четыре больных выбыли из исследования по причине развития НЯ, требующего отмены тафалгина/морфина, 5 – из-за отказа от участия в клиническом испытании.

На 2-м этапе исследования 32 пациента мужского и женского пола с достаточным уровнем обезболивания на протяжении дня рандомизированы в 2 равные по числу участников группы. Входящие в них больные были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела, росту и ИМТ ($p > 0,05$ во всех случаях), что обеспечивало исходную сравнимость групп с точки зрения статистических критериев. Краткие демографические характеристики групп пациентов, получавших тафалгин и морфин, представлены в табл. 1. Данные приведены в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели пациентов на 2-м этапе исследования

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of the patients at the 2nd stage of the trial

Показатель Parameter	Тафалгин Tafalgin	Морфин Morphine
Возраст, лет Age, years	60,06 $\pm$ 2,235	60,19 $\pm$ 2,082
Пол (м/ж), n Sex (m/f), n	11/5	12/4
Масса тела, кг Body weight, kg	73,31 $\pm$ 4,495	74,31 $\pm$ 3,65
Рост, см Height, cm	170,87 $\pm$ 2,528	172,87 $\pm$ 1,921
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25,01 $\pm$ 1,405	24,91 $\pm$ 1,3

Все 32 пациента достигли достаточного обезболивающего эффекта на фоне применения тафалгина (первичная конечная точка исследования). Основные результаты анализа вторичных конечных точек представлены ниже.

Динамика среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS. На 1-м этапе по результатам анализа было установлено статистически значимое различие среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS между днями исследования в группах пациентов, получавших тафалгин в дозе 2 мг ($p < 0,00001$), 3 мг ($p < 0,03681$), 4 мг ($p < 0,00131$), 6 мг ($p < 0,00497$) и 7 мг ($p < 0,01788$), что свидетельствует о наличии положительной динамики выраженности боли в перечисленных группах и снижении интенсивности болевого синдрома под действием данного препарата. При этом в результате сравнительного анализа среднесуточного

балла интенсивности боли по шкале NRS в 1–10-е сутки значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было, что свидетельствует о том, что даже минимальная исследованная разовая доза тафалгина (2 мг) при средней суточной дозе в подгруппе на 10-е сутки 8,33 мг была достаточно эффективна внутри дозовой подгруппы при средней стартовой дозе морфина в данной подгруппе 18,33 мг.

На 2-м этапе исследования в группе пациентов, получавших морфин, по результатам анализа не было установлено значимого различия среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS между днями исследования (табл. 2); таким образом, внутригрупповая динамика болевых ощущений отсутствовала ($p = 0,88079$). Динамика среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS в группе тафалгина также не отмечалась, болевые ощущения пациентов были стабильны ($p = 0,46607$). Таким образом, препарат контролировал выраженность болевых ощущений так же хорошо, как и морфин, что доказывается межгрупповым сравнением: на всем протяжении 2-го этапа выраженность болевых ощущений между группами не различалась ($p > 0,05$).

Таблица 2. Динамика среднесуточного балла интенсивности боли по шкале Numeric rating scale for pain (NRS) на 2-м этапе исследования

Table 2. Dynamics of mean daily pain intensity score per the Numeric rating scale for pain (NRS) at the 2nd stage of the trial

Время введения, сут Time of administration, day	Тафалгин Tafalgin	Морфин Morphine	<i>p</i>
11-е 11 th	0,07 ± 0,16	0,12 ± 0,22	0,4392
12-е 12 th	0,18 ± 0,34	0,30 ± 0,38	0,5581
13-е 13 th	0,19 ± 0,26	0,24 ± 0,35	0,6814
14-е 14 th	0,16 ± 0,25	0,24 ± 0,35	0,5061
15-е 15 th	0,09 ± 0,22	0,28 ± 0,30	0,1252
16-е 16 th	0,14 ± 0,19	0,17 ± 0,21	0,3721
17-е 17 th	0,11 ± 0,15	0,17 ± 0,23	0,4656

Таким образом, эффект тафалгина не уступал морфину, и даже минимальная его доза 2 мг оказывала достаточный обезболивающий эффект, что было продемонстрировано на 1-м этапе исследования.

Средняя интенсивность боли за час в интервале между первым и вторым введением на 10-м визите. Результаты оценки представлены в табл. 3. В ходе анализа

ANOVA было установлено, что фактор группы (1-й этап) не оказывает статистически значимого влияния на среднюю интенсивность боли за час в интервале между 1-м и 2-м введением на 10-м визите ($p = 0,3964$), т. е. все исследованные дозы тафалгина в равной степени оказались эффективными.

Таблица 3. Средняя интенсивность боли между 1-м и 2-м введением тафалгина на 10-м визите

Table 3. Mean pain intensity between the 1st and 2nd tafalgin injections at visit 10

Доза тафалгина, мг Tafalgin dose, mg	Интенсивность боли за 1 ч (в баллах по Numeric rating scale for pain, NRS) Pain intensity in 1 hour (score per the Numeric rating scale for pain, NRS)
2	0,25 ± 0,27
3	0,30 ± 0,27
4	0,65 ± 0,82
5	0,13 ± 0,25
6	0,10 ± 0,22
7	0,38 ± 0,48

Динамика суточной дозы дополнительного анальгетика для купирования прорывной боли. Прорывная боль наблюдалась только у 3 (19 %) пациентов из 16 и лишь в первые 3 дня 1-го этапа исследования при подборе дозы препарата. Все эти больные были исключены из испытания в течение 1-го этапа. Среднее значение суточной дозы морфина за 1-е сутки составило 4,17 ± 3,82 мг, за 2-е сутки — 5,00 ± 5,00 мг, за 3-и сутки — 1,67 ± 2,89 мг. Максимальная суточная доза дополнительного анальгетика для купирования прорывной боли у пациента из 2-й группы (стартовая доза тафалгина 3 мг) за 2-е сутки оказалась равной 10 мг.

Качество ночного сна у пациентов. Результаты оценки качества ночного сна у пациентов на 1-м и 2-м этапах исследования представлены в табл. 4 и 5. Показано, что, несмотря на отсутствие статистически значимых групповых различий (на всех визитах $p > 0,05$ при межгрупповом сравнении), тафалгин проявляет тенденцию к улучшению качества ночного сна больных по сравнению с морфином.

Частота увеличения дозы препарата. На 2-м этапе ни одному пациенту из группы тафалгина ($n = 16$) не потребовалось увеличения дозы препарата.

Частота потребности в смене терапии. На 2-м этапе ни одному пациенту из группы тафалгина ($n = 16$) не потребовался перевод в группу морфина, так как тафалгин обеспечивал надлежащую степень обезболивания и хорошо переносился всеми больными.

Таблица 4. Качество ночного сна у пациентов по шкале Лайкерта при применении тафалгина (все дозы) на 1-м этапе исследования

Table 4. Quality of night sleep in patients receiving tafalgin (all doses) at the 1st stage of the study per the Likert scale

Время введения, сут Time of administration, day	Число пациентов с хорошим сном (6–8 ч), % Number of patients with good sleep (6–8 h), %	Число пациентов с удовлетворительным сном (4–6 ч), % Number of patients with satisfactory sleep (4–6 h), %
9-е 9 th	23,52 (8/34)	76,47 (26/34)
10-е 10 th	20,59 (7/34)	79,41 (27/34)

Сравнение предварительно установленной дозы морфина до начала исследования и дозы тафалгина, установленной в ходе 1-го этапа исследования. Перед началом исследования все пациенты, участвующие в 1-м этапе исследования, принимали морфин в индивидуально подобранной дозе, обеспечивающей достаточное обезболивание. Средняя стабильная суточная доза этого препарата для всех дозовых подгрупп тафалгина до начала исследования составляла 20,31 мг; 14 (33,33 %) пациентов получали морфин в дозе 10 мг, 18 (42,86 %) – в дозе 20 мг, 6 (14,29 %) – в суточной дозе 30 мг, 3 (7,14 %) – в суточной дозе 40 мг, 1 (2,38 %) – в дозе 60 мг. В процессе применения тафалгина на 1-м этапе проводилась корректировка дозировки до достижения пациентом дневной дозы, обеспечивающей достаточное обезболивание. Средняя суточная доза препарата на 10-м визите при пулировании всех дозовых подгрупп составила 8,25 мг, в дозовой подгруппе 2 мг – 8,33 мг, в дозовой подгруппе 3 мг – 6,80 мг, в дозовой подгруппе 4 мг – 10,10 мг, в дозовой подгруппе 5 мг – 7,25 мг, в дозовой подгруппе 6 мг – 8,80 мг, в дозовой подгруппе 7 мг – 6,00 мг. В результате оказалось возможным

сравнить индивидуальные дневные дозы морфина и тафалгина для каждого пациента, учтенного в исследовании. В среднем к 6–7-му дням 1-го этапа исследования пациенты получали стабильную дозу препарата. В расчет принимали среднюю дневную дозу тафалгина за 7–10 дней исследования и сравнивали с предварительно установленной дозой морфина для каждого пациента (рис. 3).

Построение аппроксимирующей линейной линии тренда дает соотношение 0,3381 доз морфина и тафалгина, вводимых внутримышечно. Таким образом, можно считать, что усредненная суточная доза тафалгина в целом в 3 раза меньше дозы морфина для того же пациента. Данные результаты можно использовать для обоснования предварительного выбора дневной дозы при переходе с морфина на тафалгин.

Конечные точки оценки безопасности. Число пациентов с зарегистрированными в течение всего периода исследования НЯ составило 90,48 % (38/42). В течение всего испытания у 38 больных было выявлено 198 НЯ, что в целом характерно для исходной тяжести состояния пациентов и наличия коморбидных патологий.

На 1-м этапе исследования (на фоне введения тафалгина) наиболее часто встречались такие НЯ, как астения (16,16 % от общего числа НЯ), снижение аппетита (7,58 %), головокружение (7,07 %), сонливость (5,05 %), седативное состояние (5,05 %). Степень тяжести НЯ была легкой (у 61,59 % пациентов) или средней (у 38,41 % пациентов). В подавляющем большинстве случаев (70,12 %) наступало завершение НЯ без негативных последствий. У 1 пациента на 1-м этапе исследования на фоне приема тафалгина в дозе 3 мг зарегистрирован симптомокомплекс, включавший 4 СНЯ (дыхательную недостаточность, острую сердечно-легочную недостаточность, отек легких, синдром полиорганной недостаточности), который привел к смерти. По оценке врачей-исследователей, развитие симптомокомплекса

Таблица 5. Качество ночного сна у пациентов по шкале Лайкерта при применении тафалгина и морфина на 2-м этапе исследования

Table 5. Quality of night sleep in patients receiving tafalgin or morphine at the 2nd stage of the study per the Likert scale

Время введения, сут Time of administration, day	Тафалгин Tafalgin		Морфин Morphine	
	Число пациентов с хорошим сном, % Number of patients with good sleep, %	Число пациентов с удовлетворительным сном, % Number of patients with satisfactory sleep, %	Число пациентов с хорошим сном, % Number of patients with good sleep, %	Число пациентов с удовлетворительным сном, % Number of patients with satisfactory sleep, %
11-е 11 th	37,5 (6/16)	62,5 (10/16)	18,75 (3/16)	81,25 (13/16)
12-е 12 th	31,25 (5/16)	68,75 (11/16)	12,5 (2/16)	87,5 (14/16)
13-е 13 th	31,25 (5/16)	68,75 (11/16)	12,5 (2/16)	87,5 (14/16)

Таблица 6. Число нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных у пациентов в ходе 2-го этапа исследования, абс. (% от общего числа НЯ)
Table 6. Number of adverse events (AE) registered in patients during the 2nd stage of the trial, abs. (% from total number of AEs)

НЯ AE	Всего Total	Морфин Morphine	Тафалгин Tafalgin
Анемия Anemia	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Астения Asthenia	4 (13,3)	4 (14,8)	0 (0)
Бессонница Insomnia	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Головокружение Vertigo	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Головокружение постуральное Benign paroxysmal positional vertigo	1 (3,3)	0 (0)	1 (33,3)
Задержка мочи Urinary retention	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Запор Constipation	6 (20,0)	4 (14,8)	2 (66,7)
Кашель Coughing	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0,0)
Одышка Labored breathing	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Периферический отек Peripheral edema	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Рвота Vomiting	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Седативное состояние Sedated state	2 (6,7)	2 (7,4)	0 (0)
Снижение аппетита Decreased appetite	2 (6,7)	2 (7,4)	0 (0)
Сомнолентность Drowsiness	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Сухость во рту Dry mouth	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Тошнота Nausea	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Флатуленция Flatulence	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Острая сердечно-легочная недостаточность (СНЯ) Acute cardiopulmonary failure (SAE)	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Отек легких (СНЯ) Pulmonary edema (SAE)	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Синдром полиорганной недостаточности (СНЯ) Multiple organ dysfunction syndrome (SAE)	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Всего <i>Total</i>	30 (100)	27 (100)	3 (100)

Примечания: 1. Всего в 2 группах 32 пациента, по 16 в каждой группе. 2. СНЯ — серьезные нежелательные явления.
Notes: 1. There are 32 patients in total in 2 groups, 16 in each group. 2. SAE — severe adverse events.

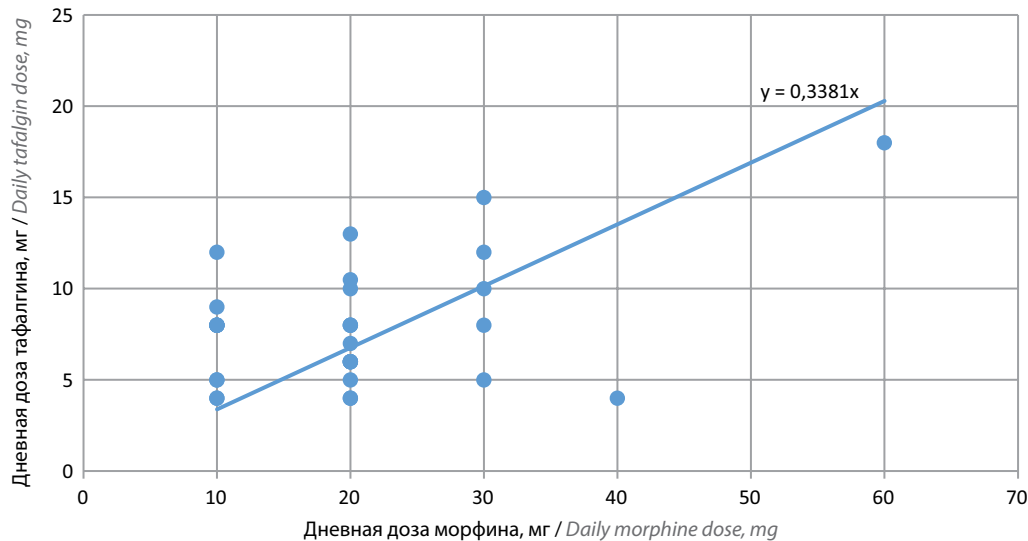


Рис. 3. Сравнение средних индивидуальных дневных доз морфина и тафалгина, определенных для пациентов в процессе корректировки доз на 1-м этапе исследования

Fig. 3. Comparison of mean individual daily doses of morphine and tafalgin determined for the patients during dose correction at the 1st stage of the trial

СНЯ не было связано с исследуемой терапией. По данным аутопсии причиной смерти послужило основное заболевание.

В течение 2-го этапа исследования у 10 (31,25 %) из 32 пациентов отмечены 30 НЯ. Анализ частоты встречаемости НЯ в группах тафалгина и морфина на 2-м этапе исследования представлен в табл. 6. Было показано, что профиль безопасности статистически значимо благоприятнее в группе тафалгина по сравнению с группой морфина: частота развития НЯ в группе морфина составила 50,0 %, при этом у 8 больных данной группы зарегистрированы 27 НЯ, а у 1 – СНЯ. Частота развития НЯ в группе тафалгина составила лишь 12,5 %, при этом у 2 пациентов данной группы зарегистрированы 3 НЯ. В результате сравнительного анализа наличия НЯ было выявлено значимое различие между группами ($p = 0,022$). При этом значимых различий по степени тяжести НЯ, наличию причинно-следственной связи развития НЯ с терапией и исходу НЯ между группами обнаружено не было.

Оценка опиоид-ассоциированных нежелательных явлений. Под опиоид-ассоциированными НЯ понимались галлюцинации, головокружение, дезориентация, дисфория, запор, затрудненное мочеиспускание, извращение вкуса, кожный зуд, крапивница, нарушение сна, рвота, седативный эффект, слабость, снижение аппетита, сухость во рту, судороги, сужение зрачков, тошнота, угнетение дыхания, эйфория. Данные о частоте развития таких НЯ в ходе исследования представлены в табл. 7 и 8. Показано, что после перевода пациентов с морфина на тафалгин в течение всех 10 дней титрации дозы отмечалось динамическое сокращение частоты встречаемости опиоид-ассоциированных состояний: если до начала терапии их частота составляла

Таблица 7. Частота развития опиоид-ассоциированных нежелательных явлений в исследуемых группах на 1-м этапе исследования (%)

Table 7. Frequency of opioid-associated adverse events in the studied groups at the 1st stage of the trial (%)

День Day	Тафалгин (все дозы) Tafalgin (all doses)
0-й (скрининг) 0 th (screening)	59,52 (25/42)
1-й 1 st	40,48 (17/42)
2-й 2 nd	28,57 (12/42)
3-й 3 rd	21,43 (9/42)
4-й 4 th	14,29 (6/42)
5-й 5 th	21,43 (9/42)
6-й 6 th	19,05 (8/42)
7-й 7 th	16,67 (7/42)
8-й 8 th	16,67 (7/42)
9-й 9 th	19,05 (8/42)
10-й 10 th	14,29 (6/42)

59,52 % (25/42), то по истечении 10 дней лечения тафалгином она снижалась до 14,29 % (6/42). Таким образом, тафалгин не только не вызывает опиоид-ассоциированных НЯ, но и способствует их снижению у пациентов, получавших ранее морфин (рис. 4).

Таблица 8. Частота развития опиоид-ассоциированных нежелательных явлений в исследуемых группах на 2-м этапе исследования (%)

Table 8. Frequency of opioid-associated adverse events in the studied groups at the 2nd stage of the trial (%)

День Day	Тафалгин Tafalgin	Морфин Morphine
11-й 11 th	18,75 (3/16)	31,25 (5/16)
12-й 12 th	12,50 (2/16)	37,50 (6/16)
13-й 13 th	6,25 (1/16)	18,75 (3/16)

Оценка аддиктивного потенциала тафалгина. На 11-м визите доля пациентов 1-й группы, которым потребовалось увеличение дозы морфина после перехода с тафалгина, составила 18,75 % (3/16), на 12-м визите потребности в увеличении дозы морфина не отмечалось ни у одного пациента данной группы, на 13-м визите необходимость в увеличении дозы морфина возникла в 6,25 % (1/16) случаев. По мнению врачей-исследователей, потребность в увеличении дозы этого препарата с течением времени обусловлена прогрессированием опухолевого процесса, что способствует нарастанию болевого синдрома и, как следствие, приводит к необходимости коррекции обезболивающей терапии.

По результатам оценки основных жизненно важных показателей, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, ЭКГ-исследования отрицательная динамика не выявлена.

Таким образом, согласно результатам клинического исследования II фазы, применение тафалгина (раствор для подкожного введения) при приемлемом профиле безопасности позволило на протяжении всего испытания сохранить достаточный уровень обезболивания (NRS <3 баллов), сопоставимый с таковым при введении раствора морфина подкожно. Кроме того, перевод пациентов на тафалгин дал возможность снизить частоту типичных НЯ, вызванных приемом опиоидов.

Обсуждение

Тафалгин является высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами (взаимодействие с δ -рецепторами на 3 порядка ниже, чем с μ -опиоидными рецепторами, с остальными рецепторами оно не определяется). Различают 2 подтипа μ -рецепторов: активация $\mu 1$ -рецепторов вызывает выраженную анальгезию; активация $\mu 2$ -рецепторов приводит к угнетению дыхания, нарушениям сердечно-сосудистой системы типа брадикардии и подавлению моторики кишечника. Таким образом, высокая специфичность тафалгина к $\mu 1$ -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных эффектов, характерных для большинства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов.

Тафалгин взаимодействует как с периферическими, так и центральными рецепторами, однако преимущественно действует на спинальном уровне. После

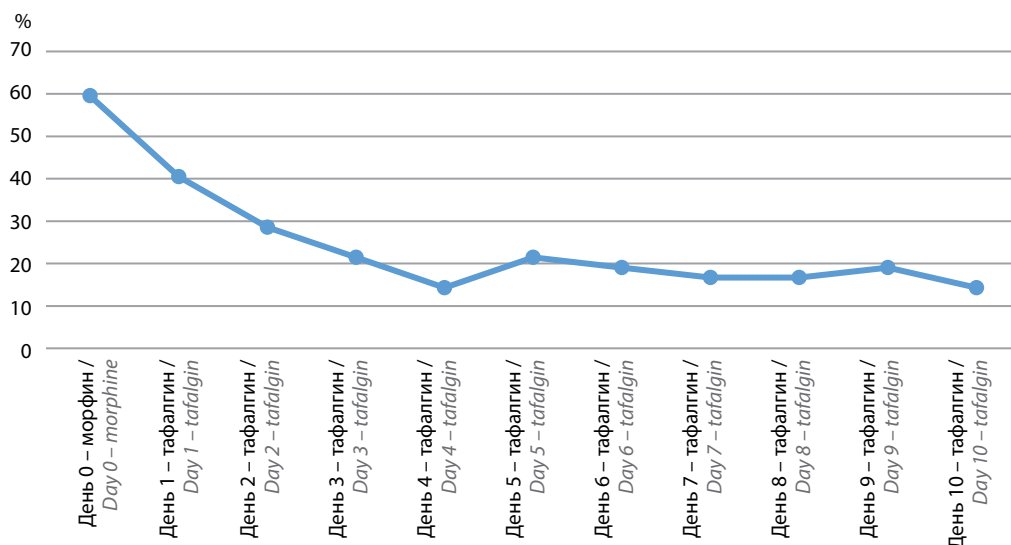


Рис. 4. Оценка частоты развития опиоид-ассоциированных нежелательных явлений при переходе с морфина на тафалгин на 1-м этапе исследования

Fig. 4. Evaluation of the frequency of opioid-associated adverse events during switching from morphine to tafalgin at the 1st stage of the study

связывания препарата с $\mu 1$ -рецепторами высвобождается G-белковый комплекс, что приводит к уменьшению выброса клеткой нейротрансмиттеров за счет уменьшения количества производимого циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), закрытия кальциевых каналов и открытия калиевых каналов, что, в частности, снижает прохождение болевого сигнала в ноцицепторах. Тафалгин активирует антиноцицептивную систему и таким образом нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях центральной нервной системы, а также изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга. Немаловажно, что связывание этого препарата с опиоидными рецепторами обратимо; таким образом, риск развития НЯ, связанных с гиперактивацией опиоидных рецепторов, отсутствует.

В наших доклинических и клинических исследованиях было показано, что фармакокинетический профиль тафалгина характеризуется рядом особенностей, опосредующих его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности.

1. Препарат характеризуется быстрым достижением максимальной концентрации в плазме крови: в доклинических исследованиях она отмечалась через 0,5 ч после его введения; у здоровых добровольцев медиана максимальной плазматической концентрации варьировала от 0,33 до 0,5 ч. У профильных пациентов с болевым синдромом, вызванным онкологическим заболеванием, медиана значений времени достижения максимальной концентрации $T_{\max, SS}$ составила 0,25; 0,7 и 0,5 ч для междозовых интервалов 8, 12 и 24 ч соответственно. Таким образом, во всех случаях наблюдается быстрое достижение максимальной плазматической концентрации препарата, что свидетельствует о быстром развитии клинического эффекта.
2. Система цитохрома P450 не участвует в биотрансформации пептидов, содержащих эндогенные аминокислоты, таким образом, риск лекарственных взаимодействий для тафалгина максимально низок [50], в отличие от опиоидов [51], метаболизируемых с участием ферментов системы цитохрома P450.
3. Фармакологическая активность тафалгина ассоциирована с исходной молекулой вещества. Таким образом, для обеспечения обезболивающего действия не требуется биотрансформация, в отличие от кодеина, представляющего собой пролекарство, метаболизирующееся с образованием морфина, что определяет низкую скорость наступления клинического эффекта кодеина [51].
4. Анализ продуктов биотрансформации тафалгина в образцах плазмы крови крыс показал, что пептиды и аминокислоты, образующиеся при биотрансформации этого препарата с учетом его химического строения, являются полными гомологами эндоген-

ных три- и дипептидов и аминокислот, обычных для общего метаболизма организма. Соответственно, данные пептиды и аминокислоты в большом количестве детектируются в норме в крови крыс. Данная картина характерна для пептидных препаратов, превращаемых тканевыми пептидазами в набор олигопептидов и аминокислот. Таким образом, период фармакодинамической активности тафалгина ограничен периодом существования исходной молекулы в крови, что обеспечивает прогнозируемую продолжительность его действия.

5. Тафалгин не кумулируется в организме: при многократном подкожном введении крысам характеристики его абсорбции и выведения не изменяются, не отмечается увеличения периода полувыведения или снижения константы элиминации препарата. Таким образом, в отсутствие кумуляции крайне низок риск развития непредвиденных НЯ на фоне применения тафалгина, а профиль его безопасности не меняется в зависимости от продолжительности использования.

Полученные в рамках исследовательской программы данные свидетельствуют о выраженной клинической эффективности тафалгина. Так, применение этого препарата позволило на протяжении исследования сохранить достаточное обезболивание, достигнутое предварительным внутримышечным введением морфина.

Чаще всего в ходе исследования тафалгин применялся в дозе 4 мг с кратностью применения от 1 до 3 раз в сутки или в дозе 2 мг преимущественно 2 раза в сутки. Полученные данные о кратности использования этого препарата демонстрируют, что даже в низком дозовом диапазоне (2–4 мг), характеризующемся благоприятным профилем безопасности, он позволяет в течение 8–12 ч контролировать болевой синдром, вызванный опухолевым процессом.

Однако патогенез боли, интенсивность ее восприятия и выраженность варьируют в индивидуальном порядке, в связи с чем доза тафалгина для надлежащего контроля болевого синдрома должна подбираться индивидуально. Кроме того, было показано, что после подбора оптимальной дозы и кратности суточного введения на 1-м этапе исследования ни одному пациенту в ходе 2-го этапа не понадобилось ни повышение дозы, ни перевод в группу морфина, что говорит о стабильном воспроизводимом эффекте исследуемого препарата без формирования привыкания.

Не менее важным свидетельством эффективности тафалгина является то, что на фоне его применения ни у одного пациента с адекватно подобранной дозировкой не было отмечено эпизодов прорывной боли. Три случая прорывной боли (3/16; 19 %) были выявлены у больных, выбывших из исследования в ходе 1-го этапа, причем ее эпизоды отмечались только в первые

3 дня. Необходимо отметить, что даже на фоне подобранной опиоидной терапии частота случаев прорывной боли составляет 3–4 эпизода в день [41, 52], а полное ее отсутствие у 39 из 42 пациентов при лечении тафалгином свидетельствует о его стойком обезболивающем эффекте, сопоставимом с эффектом морфина [53]. Отсутствие прорывной боли на фоне применения тафалгина и его потенциально возможная эффективность в терапии этой патологии могут объясняться, в первую очередь, уникальными особенностями фармакокинетики данного препарата: в наших доклинических и клинических исследованиях показано, что при многократном его введении медиана достижения максимальной равновесной концентрации составляет 15 мин. Сверхбыстрое достижение максимальной концентрации тафалгина в крови ассоциировано со скорым достижением терапевтического эффекта, что объясняет перспективность дальнейшего изучения этого препарата в терапии прорывной боли. Начало его действия совпадает с искомым терапевтическим окном до 15 мин, эффект достаточно пролонгирован, а профиль безопасности благоприятен, а также отсутствуют лекарственные взаимодействия с опиоидными препаратами. Наличие этих характеристик, согласно текущему представлению о стандартах купирования прорывной боли, считается необходимым для возможности использования анальгетика при прорывной боли [48].

На фоне применения тафалгина после отмены морфина у пациентов отмечалось улучшение качества ночного сна на 1-м этапе исследования. Ни у одного пациента ночной сон не был короче 4 ч. На 2-м этапе исследования была показана статистически незначимая тенденция к улучшению качества сна (оцененного

по шкале Лайкерта) в группе тафалгина по сравнению с группой морфина: через 7 дней хорошее качество сна отмечено у 31,25 % (5/16) пациентов в группе тафалгина и лишь у 12,50 % (2/16) пациентов в группе морфина. При переходе на 2-й этап у пациентов, перешедших на терапию морфином, наблюдается ухудшение сна (рис. 5). Согласно полученным данным, улучшение качества сна в группе тафалгина свидетельствует как о выраженной эффективности препарата в отношении купирования болевого синдрома, так и о меньшем риске характерного для опиоидов негативного влияния на цикл сна/бодрствования, что будет более подробно изучено в дальнейших исследованиях [54].

Показано, что после перевода пациентов с морфина на тафалгин в течение всех 10 дней титрации дозы отмечалось динамическое сокращение частоты встречаемости опиоид-ассоциированных НЯ: если до начала терапии их частота составляла 59,52 % (25/42), то по истечении 10 дней терапии тафалгином она снизилась до 14,29 % (6/42). Таким образом, исследуемый препарат не только не вызывает опиоид-ассоциированных состояний, но и способствует их разрешению: НЯ, развивающиеся на фоне применения морфина, при смене анальгетика на исследуемый препарат проявлялись в меньшей степени или отсутствовали совсем.

Также полученные в ходе исследований I и II фазы данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности, отличной переносимости и широком терапевтическом диапазоне тафалгина, что выгодно отличает его от традиционных опиоидных препаратов. При клинически эффективной дозе 2 мг остальные дозировки до 7 мг хорошо переносятся и не ассоциированы с явлениями дозолимитирующей токсичности.

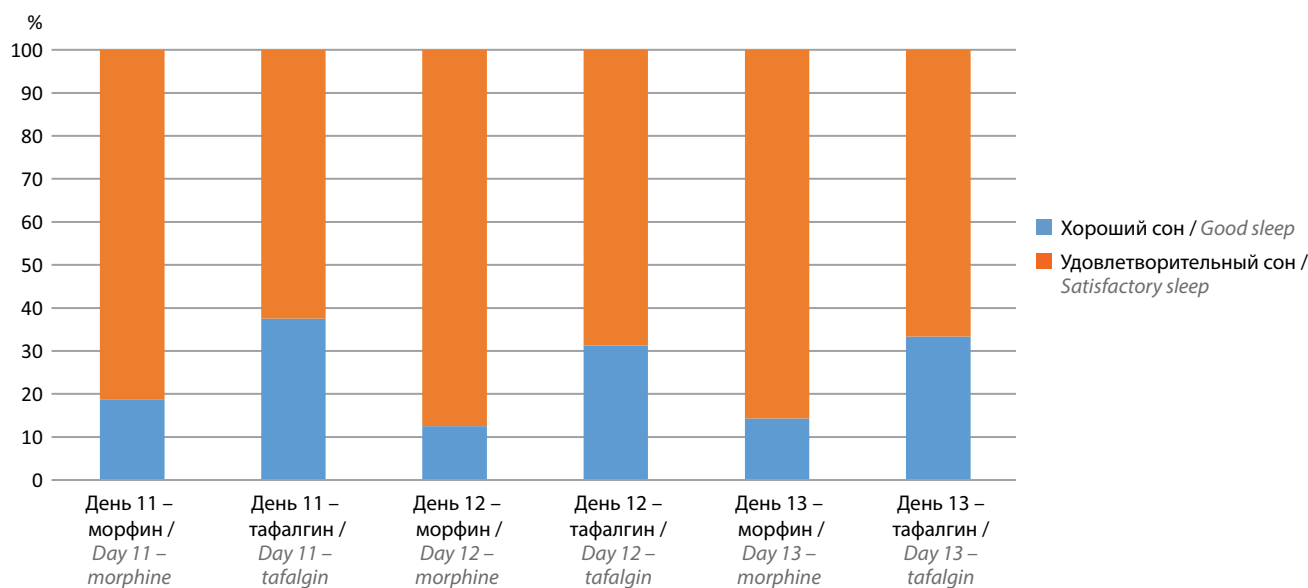


Рис. 5. Сравнение средней доли пациентов с хорошим и удовлетворительным качеством сна на 2-м этапе исследования в группах морфина и тафалгина

Fig. 5. Comparison of the mean percentage of patients with good and satisfactory sleep quality at the 2nd stage of the trial in the morphine and tafalgina groups

Профиль безопасности тафалгина с учетом его анальгетической эффективности, сопоставимой с сильными опиоидами, весьма высок. Исследование выявило значительное преимущество этого препарата по сравнению с морфином: на фоне его 7-дневного применения после титрации дозы отмечены всего 3 НЯ (у 2/16 (12,5 %) пациентов), тогда как при использовании морфина – 27 НЯ (у 8/16 (50 %) пациентов). В отличие от морфина, тафалгин не вызывал снижения аппетита, тошноты или рвоты. Частота случаев запора на фоне применения этого препарата была в 2 раза ниже, чем при использовании морфина. Крайне важно отметить, что, по предварительным данным, полученным в ходе исследования, тафалгин, вероятнее всего, не обладает аддиктивным потенциалом: после терапии пациентам не требовалось изменения дозы морфина, которое бы не было ассоциировано с прогрессированием основного заболевания. Предполагается дальнейшее исследование с подтверждением отсутствия аддиктивного потенциала тафалгина и проведением тестов на аддиктивность.

Также важно отметить, что на фоне применения тафалгина ни у одного пациента не было отмечено седативного состояния, ассоциированного со снижением внимания и способности к концентрации. Сонливость, нарушение памяти и концентрации – классические НЯ, развивающиеся в ответ на применение опиоидных препаратов [55, 56] и существенно снижающие качество жизни и работоспособность пациентов. Планируется дальнейшая оценка влияния тафалгина на концентрацию и внимание с целью подтверждения предварительных данных, полученных в ходе исследования II фазы.

Немаловажно и то, что тафалгин, в отличие от опиоидных препаратов [57], не оказывает тормозящего влияния на дыхательный центр: ни у одного пациента, получавшего этот препарат, не было отмечено одышки, тогда как в группе морфина затрудненное дыхание выявлялось. Однако для более убедительных данных о НЯ, ассоциированных с приемом тафалгина, необходимы дальнейшие более крупные подтверждающие исследования.

Данные о хорошем профиле безопасности тафалгина согласуются с нашими доклиническими исследованиями на крупных млекопитающих (собаках), в которых показан исключительно широкий диапазон

безопасности препарата при длительном введении. Многократное применение в течение 45 дней лекарственной формы тафалгина в суммарных дозах 11,25; 112,5 и 562,5 мг/кг практически не оказало влияния на функциональное состояние органов и систем организма животных, за исключением незначительных изменений в центральной нервной и сердечно-сосудистой системах, которые были обратимыми.

Заключение

В ходе клинических исследований I и II фаз была доказана высокая эффективность тафалгина, сопоставимая с эффективностью «золотого стандарта» обезболивания в паллиативной медицине – морфина.

Получен благоприятный профиль безопасности тафалгина. Выявленные в ходе описанных исследований НЯ были выражены слабо или умеренно и не угрожали жизни пациентов. Значимым фактом использования тафалгина является снижение числа опиоид-индуцированных НЯ у больных, изначально получавших парентерально морфин.

Важнейшим достижением исследования является установление эквивалентного потенциала тафалгина, который при сравнении средних индивидуальных дневных доз морфина и тафалгина определен как 1:3.

Полученные фармакокинетические характеристики тафалгина при подкожном введении (достижение максимальной концентрации через 30 мин, период полувыведения препарата от 1,3 до 2,5 ч) позволяют применять его для терапии базового уровня боли, а также обуславливают перспективность дальнейшего изучения использования этого препарата у онкологических пациентов с прорывной болью, которые не могут принимать опиоиды перорально или плохо их переносят.

Данные, полученные в ходе первого в нашей стране клинического исследования нового селективного препарата тафалгин, тропного к опиоидным $\mu 1$ -рецепторам, однозначно демонстрируют его высокую эффективность и безопасность, а также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении. Результаты исследований I и II фаз дают уверенность в том, что это уникальное отечественное лекарственное средство, не имеющее зарубежных аналогов, обладает большим потенциалом.

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

- Van den Beuken-van Everdingen M.H.J., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437–49. DOI: 10.1093/annco/mdm056.
- Pign T., Fernandez L., Ayasso S., et al. Impact of radiation oncology practice on pain: a cross-sectional survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1204–10. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.040.
- Rietman J.S., Dijkstra P.U., Debreczeni R. et al. Impairments, disabilities and health related quality of life after treatment for breast cancer: a follow-up study 2.7 years after surgery. *Disabil Rehabil* 2004;26(2):78–84. DOI: 10.1080/09638280310001629642.
- Taylor K.O. Morbidity associated with axillary surgery for breast cancer. *ANZ J Surg* 2004;74(5):314–7. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.02992.x.
- Bradley N., Davis L., Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(2):123–31. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.02.015.
- Di Maio M., Gridelli C., Gallo C. et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004;90(12):2288–96. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601810.
- Hwang S.S., Chang V.T., Cogswell J. et al. Study of unmet needs in symptomatic veterans with advanced cancer: incidence, independent predictors and unmet needs outcome model. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(5):421–32. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.023.
- Van den Beuken-van Everdingen M.H.J., Hochstenbach L.M.J., Joosten E.A.J. et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1070–90. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
- Kroenke K., Theobald D., Wu J. et al. The association of depression and pain with health-related quality of life, disability, and health care use in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2010;40(3):327–41. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.12.023.
- Deng D., Fu L., Zhao Y.X. et al. The relationship between cancer pain and quality of life in patients newly admitted to Wuhan Hospice Center of China. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29(1):53–9. DOI: 10.1177/1049909111418636.
- Porter L.S., Keefe F.J. Psychosocial issues in cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(4):263–70. DOI: 10.1007/s11916-011-0190-6.
- Rief W., Bardwell W.A., Dimsdale J.E. et al. Long-term course of pain in breast cancer survivors: a 4-year longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130(2):579–86. DOI: 10.1007/s10549-011-1614-z.
- Breivik H., Cherny N., Collett B. et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20(8):1420–33. DOI: 10.1093/annco/mdp001.
- He Q.-H., Liu Q.-L., Li Z. et al. Impact of epidural analgesia on quality of life and pain in advanced cancer patients. *Pain Manag Nurs* 2015;16(3):307–13. DOI: 10.1016/j.pmn.2014.08.003.
- Ovayolu N., Ovayolu Ö., Serçe S. et al. Pain and quality of life in Turkish cancer patients. *Nurs Health Sci* 2013;15(4):437–43. DOI: 10.1111/nhs.12047.
- Oliveira K.G., von Zeidler S.V., Podestá J. et al. Influence of pain severity on the quality of life in patients with head and neck cancer before antineoplastic therapy. *BMC Cancer* 2014;14:39. DOI: 10.1186/1471-2407-14-39.
- Bona L.G., Geleta D., Dulla D. et al. Ecomic burden of cancer on cancer patients treated at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital. *Cancer Control*. 2021;28:10732748211009252. DOI: 10.1177/10732748211009252.
- Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации. 2016. Доступно по: https://b67c110e-c342-4f50-9588-194d66f0d842.filesusr.com/ugd/b488e5_3a5e5299af1645fda81a3cf6d5f2cdd6.pdf. [Chronic pain syndrome (CBS) in adult patients in need of palliative care. Clinical recommendations. 2016. (In Russ.)]. Available at: https://b67c110e-c342-4f50-9588-194d66f0d842.filesusr.com/ugd/b488e5_3a5e5299af1645fda81a3cf6d5f2cdd6.pdf.
- Cleary J.F. The pharmacologic management of cancer pain. *J Palliat Med* 2007;10(6):1369–94. DOI: 10.1089/jpm.2007.9842.
- Anekar A.A., Cascella M. WHO Analgesic Ladder, in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
- WHO, WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>.
- Bennett M., Paice J.A., Wallace M. Pain and opioids in cancer care: benefits, risks, and alternatives. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:705–13. DOI: 10.1200/EDBK_180469.
- Kosten T.R., George T.P. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002;1(1):13–20. DOI: 10.1151/spp021113.
- Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р., Полевиченко Е.В., Шершакова Л.В. Доступность опиоидных анальгетиков в лечении хронической боли в России. Современное состояние проблемы. Обзор. *Pallium: Паллиативная и хосписная помощь* 2020;2(7). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45812916&>. [Nevzorova D.V., Abuzarova G.R., Polevichenko E.V., Shershakova L.V. Availability of opioid analgesics in the treatment of chronic pain in Russia. The current state of the problem. Review. *Pallium: Palliativnaya i hospitsnaya pomoshch' = Pallium Palliative and Hospice Care* 2020;2(7). (In Russ.)]. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45812916&>.
- Mercadante S. Options for treating pain in cancer patients with dysphagia. *Drugs* 2017;77(6):629–35. DOI: 10.1007/s40265-017-0710-8.
- Storey P., Hill H.H., St. Louis R.H., Tarver E.E. Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(1):33–41. DOI: 10.1016/S0885-3924(05)80007-7.
- Bhattacharyya G.S. Oral systemic therapy: not all “win-win”. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2010;31(1):1–3. DOI: 10.4103/0971-5851.68844.
- Letizia M., Shenk J., Jones T.D. Intermittent subcutaneous injections of pain medication: effectiveness, manageability, and satisfaction. *Am J Hosp Palliat Care* 1999;16(4):585–92. DOI: 10.1177/104990919901600407.
- Fürst P., Lundström S., Klepstad P., Strang P. Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary palliative care center. *BMC Palliat Care* 2020;19(1):172. DOI: 10.1186/s12904-020-00681-3.
- Crane R.A. Intermittent subcutaneous infusion of opioids in hospice home care: an effective, economical, manageable option. *Am J Hosp Palliat Care* 1994;11(1):8–12. DOI: 10.1177/104990919401100103.
- Harned M., Sloan P. Safety concerns with long-term opioid use. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(7):955–62. DOI: 10.1080/14740338.2016.1177509.
- Benyamin R., Trescot A.M., Datta S. et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11(2):105–20.
- Daniell H.W. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002;3(5):377–84. DOI: 10.1054/jpai.2002.126790.

34. Abs R., Verhelst J., Maeyaert J. et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2215–22. DOI: 10.1210/jcem.85.6.6615.
35. Daniell H.W. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of malignant pain. *J Pain* 2008;9(1):28–36. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.08.005.
36. Walker J.M., Farney R.J., Rhondeau S.M. et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med* 2007;3(5):455–61.
37. Strassels S.A. Cognitive effects of opioids. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12(1):32–6. DOI: 10.1007/s11916-008-0007-4.
38. Boom M., Niesters M., Sarton E. et al. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des* 2012;18(37):5994–6004. DOI: 10.2174/138161212803582469.
39. Kata V., Vitch M.B., Jones M.R. et al. Opioid addiction, diversion, and abuse in chronic and cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2018;12(2):124–30. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000333.
40. Bruera E., Paice J.A. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:e593–9. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e593.
41. Mercadante S., Portey R.K. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain* 2016;157(12):2657–63. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000721.
42. Portey R.K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81(1–2):129–34. DOI: 10.1016/s0304-3959(99)00006-8.
43. Bruera E., Fainsinger R., MacEachern T., Hanson J. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain* 1992;50(1):75–7. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90114-Q.
44. Fine P.G., Busch M.A. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(3):179–83. DOI: 10.1016/S0885-3924(98)00045-1.
45. Gómez-Batiste X., Madrid F., Moreno F. et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(1):45–52. DOI: 10.1016/s0885-3924(02)00421-9.
46. Davies A., Zeppetella G., Andersen S. et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011;5(7):756–63. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.12.004.
47. Taylor D.R., Webster L.R., Chun S.Y. et al. Impact of breakthrough pain on quality of life in patients with chronic, noncancer pain: patient perceptions and effect of treatment with oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC, ACTIQ). *Pain Med* 2007;8(3):281–8. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00298.x.
48. Абузарова Г.Р., Лапина С.Е., Сарманаева Р.Р. «Прорывная боль» — новый термин, не новая проблема. *Российский журнал боли* 2017;54(3–4):8–17. [Abuzarova G.R., Lapina S.E., Sarmanaeva R.R. “Breakthrough pain” is a new term, not a new problem. *Rossiiskij zhurnal boli* = Russian Journal of Pain 2017;54(3–4):8–17. (In Russ.)].
49. Pitt J.J. Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry. *Clin Biochem Rev* 2009;30(1):19–34.
50. Ogu C.C., Maxa J.L. Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2000;13(4):421–3. DOI: 10.1080/08998280.2000.11927719.
51. Smith H.S. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84(7):613–24.
52. Mercadante S., Intravaia G., Villari P. et al. Intravenous morphine for breakthrough (episodic) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(3):307–13. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.04.018.
53. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(4):352–9. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2003.09.006.
54. Jakobsen G., Engstrøm M., Fayers P. et al. Sleep quality with WHO Step III opioid use for cancer pain. *BMJ Support Palliat Care* 2019;9(3):307–15. DOI: 10.1136/bmjspcare-2017-001399.
55. Kamboj S.K., Tookman A., Jones L., Curran V.H. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. *Pain* 2005;117(3):388–95. DOI: 10.1016/j.pain.2005.06.022.
56. Okamoto Y., Tsuneto S., Tsugane M. et al. A retrospective chart review of opioid-induced nausea and somnolence on commencement for cancer pain treatment. *J Opioid Manag* 2010;6(6):431–4. DOI: 10.5055/jom.2010.0041.
57. Sugawara H., Uchida M., Suzuki S. et al. Analyses of respiratory depression associated with opioids in cancer patients based on the Japanese adverse drug event report database. *Biol Pharm Bull* 2019;42(7):1185–91. DOI: 10.1248/bpb.b19-00105.

Вклад авторов

В.С. Косоруков: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Г.Р. Абузарова: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование статьи, редактирование статьи;

Е.Р. Захарочкина: редактирование статьи;

О.Ю. Гамзельева: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, техническая рецензия и доработка, редактирование статьи;

К.А. Яценко: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

V.S. Kosorukov: data analysis and interpretation, article writing;

G.R. Abuzarova: data analysis and interpretation, article writing, scientific editing of the article, article editing;

E.R. Zakharochkina: article editing;

O.Yu. Gamzeleva: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, technical review and revision, article editing;

K.A. Yatsenko: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Косоруков / V.S. Kosorukov: <http://orcid.org/0000-0002-8462-2178>

Г.Р. Абузарова / G.R. Abuzarova: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>

О.Ю. Гамзельева / O.Yu. Gamzeleva: <https://orcid.org/0000-0003-3171-2847>

К.А. Яценко / K.A. Yatsenko: <https://orcid.org/0000-0003-4109-7278>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Financing. The study was conducted with the support of the company PharmFirma "Sotex".

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протоколы исследований одобрены Советом по этике при Минздраве России (протокол исследования № KI/0919-3, версия 1.0 от 27.01.2020 г. — выписка из протокола № 213 заседания Совета по этике от 07.04.2020 г.; протокол исследования № KI/0918-1, версия 1.0 от 29.10.2018 г. — выписка из протокола № 182 заседания Совета по этике от 04.12.2018 г.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The research protocols were approved by the Ethics Council under the Ministry of Health of Russia (Study Protocol No. KI/0919-3, version 1.0 dated 27.01.2020 — extract from Protocol No. 213 of the Ethics Council Meeting dated 07.04.2020; study Protocol No. KI/0918-1, version 1.0 dated 29.10.2018 — extract from Protocol No. 182 of the Ethics Council Meeting dated 04.12.2018).

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

Статья поступила: 16.05.2022. **Принята к публикации:** 10.06.2022.

Article submitted: 16.05.2022. **Accepted for publication:** 10.06.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-108-115



Стратегия лечения ВПЧ-положительного рака ротоглотки: обзор литературы

О.А. Саприна*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Оксана Александровна Саприна isabekian@mail.ru

В данном обзоре представлены данные о стратегии лечения рака ротоглотки, ассоциированного с вирусом папилломы человека. Данная патология возникает преимущественно у лиц молодого возраста без вредных привычек. Несмотря на низкую степень дифференцировки, течение заболевания является относительно благоприятным. К тому же опухоль обладает довольно высокой чувствительностью к консервативным методам лечения. В статье рассматриваются различные варианты деэскалации терапии, современные схемы лекарственного лечения, а также результаты наиболее значимых рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме.

Ключевые слова: рак ротоглотки, ассоциированный с вирусом папилломы человека, p16-положительный орофарингеальный рак, плоскоклеточный рак, деэскалация лечения, химиолучевое лечение

Для цитирования: Саприна О.А. Стратегия лечения ВПЧ-положительного рака ротоглотки: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):108–15. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-108-115

Treatment strategy for HPV-positive oropharyngeal cancer: a literature review

O.A. Saprina*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Oksana Alexandrovna Saprina isabekian@mail.ru

This review presents data on the strategy for the treatment of oropharyngeal cancer associated with human papillomavirus. This pathology occurs mainly in young people without bad habits. Despite the low degree of differentiation, the course of the disease is relatively favorable. In addition, the tumor has a rather high sensitivity to conservative methods of treatment. The article discusses various options for de-escalation of therapy, modern drug regimens, as well as the results of the most significant randomized trials on this issue.

Key words: human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer, p16-positive oropharyngeal cancer, squamous cell carcinoma, treatment deescalation, chemoradiotherapy

For citation: Saprina O.A. Treatment strategy for HPV-positive oropharyngeal cancer: a literature review. Oupukholi go-lyovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(2):108–15. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-108-115

Введение

В 2018 г. в России было зарегистрировано 3378 случаев злокачественных новообразований ротоглотки. При этом стандартизованный показатель заболеваемости среди мужчин составил 2,8 случая на 100 тыс. населения, среди женщин — 0,48 случая на 100 тыс. населения. Наиболее часто заболевание выявляют в возрасте от 40 до 54 лет [1]. Плоскоклеточный рак составляет 95 % всех случаев рака ротоглотки.

К опухолям ротоглотки относят новообразования, локализующиеся в области ее задних и боковых стенок, небных миндалин, основания и задней трети языка, мягкого неба. Основными этиологическими факторами развития данной патологии считаются курение, особенно в сочетании с употреблением крепкого алкоголя, жевание различных смесей, а также вирус папилломы человека (ВПЧ) (преимущественно его 16-й и 18-й типы) [2].

Рак ротоглотки, ассоциированный с ВПЧ, представляет особый клинический интерес. Это связано с лучшим прогнозом и желанием уменьшить терапевтическое воздействие с целью улучшения качества жизни больных. Ассоциированный с ВПЧ рак ротоглотки преимущественно возникает у пациентов молодого возраста без вредных привычек [3]. Несмотря на низкую степень дифференцировки опухоли и наличие в большинстве случаев регионарных метастазов, показатели выживаемости больных с данной патологией в 2 раза выше, чем больных с ВПЧ-отрицательными злокачественными новообразованиями этой локализации [4].

В связи с различиями в клиническом течении одного морфологического варианта рака, а также в прогнозе злокачественного новообразования ротоглотки с разными этиологическими факторами в международную классификацию Tumor, Nodus and Metastasis 8-го пересмотра было внесено дополнение — отдельное стадирование для ВПЧ-положительных опухолей [5].

Статус ВПЧ помогают определить выявление ДНК ВПЧ, экспрессии РНК ВПЧ E16/E7 и белка p16 в качестве суррогатного маркера, гибридизация *in situ*, полимеразная цепная реакция (ПЦР) [6–11]. «Золотым стандартом» его выявления является определение экспрессии РНК ВПЧ E16/E7, которая указывает на активную транскрипцию вирусного онкогена внутри опухоли [11, 12]. Однако для выделения РНК для ПЦР в реальном времени требуются дополнительные этапы подготовки и большое количество опухолевых клеток. В связи с этим чаще используют определение экспрессии белка p16 и ВПЧ, гибридизацию *in situ*. Маркером интеграции ДНК ВПЧ в ядерную ДНК человека является экспрессия белка p16. При обнаружении диффузного ядерного и цитоплазматического окрашивания более чем в 70 % опухолевых клеток считаются p16-положительными [12].

Никаких различий в международной классификации TNM 7-го и 8-го пересмотров по категориям T (распространенность первичной опухоли) и N1–2 (вовлечение регионарных лимфатических узлов (ЛУ), при условии отсутствия экстракапсулярного распространения (ЭКР —)) для ВПЧ-отрицательных опухолей нет. В TNM 8-го пересмотра стадия N3 подразделяется на N3a (регионарные метастазы размером >6 см, без ЭКР) и N3b (регионарные метастазы любого размера, с ЭКР), категория pN (с морфологически подтвержденным ЭКР) меняется на N3b.

Изменения по категории T коснулись исключительно ВПЧ-положительных опухолей. В TNM 7-го пересмотра было разделение на стадии cT4a и cT4b, а в классификации 8-го пересмотра они объединены в связи с отсутствием различий в показателях выживаемости [5].

Стадии T1, T2 и T3 для ассоциированного с ВПЧ и не ассоциированного с этим вирусом рака не разли-

чаются. В TNM 8-го пересмотра стадирование регионарных метастазов при p16-положительных опухолях кардинально изменилось. С учетом одинаковых показателей выживаемости пациентов с cN1, cN2a и cN2b эти стадии были объединены в категорию cN1 (метастаз в 1 ЛУ, размером <6 см, расположен на ипсилатеральной стороне). К стадии cN2 стали относить заболевание с наличием регионарных контралатеральных или билатеральных метастазов размером <6 см, а к стадии cN3 — с наличием метастазов размером >6 см.

На сегодняшний день у больных с ВПЧ-положительным и ВПЧ-отрицательным раком используется одна тактика лечения, которая характеризуется высокой токсичностью, что зачастую приводит к прекращению или изменению терапии. В настоящее время существуют различные подходы к лечению рака ротоглотки как ранних стадий (T1–2), так и местно-распространенных форм. Основное внимание при выборе оптимального метода терапии уделяется сохранению формы и функции органа и, соответственно, качества жизни пациентов [13]. При раке ротоглотки ранней стадии возможно применение лучевого и хирургического лечения (трансоральной лазерной или роботической хирургии). При местно-распространенных злокачественных новообразованиях этой локализации также используют различные схемы и виды терапии.

В связи с лучшим прогнозом ВПЧ-положительных опухолей по сравнению с ВПЧ-отрицательными злокачественными новообразованиями рассматриваются вопросы деэскалации лечения. С учетом дифференцировки опухоли можно говорить о более высокой химио- и радиочувствительности опухолей, ассоциированных с ВПЧ, по сравнению с опухолями, не ассоциированными с данным вирусом, что могло бы изменить протоколы лечения и улучшить качество жизни пациентов без снижения онкологических результатов [5].

В настоящее время продолжают исследования по деинтенсификации лечения. К основным стратегиям деэскалации лучевой терапии (ЛТ) относят уменьшение токсичности лекарственного лечения за счет сокращения использования цитотоксических препаратов или их замены другими средствами, уменьшение дозы и объема ЛТ, а также деинтенсификация за счет применения малоинвазивных хирургических вмешательств.

Лекарственная терапия

Исторически так сложилось, что химиолучевая терапия с использованием цисплатина занимает лидирующую позицию в лечении рака ротоглотки. Однако с учетом токсичности этого препарата были предприняты попытки его замены на цетуксимаб.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования III фазы RTOG 1016 [5], в которое включены 987 пациентов с T1–2N1–2 и T3–4N2–3. Они были

разделены на 2 группы: ЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 70 Гр за 6 нед с введением цисплатина в дозе 100 мг/м² в 1-й и 22-й дни) и терапии цетуксимабом в стандартных дозах. Общая выживаемость (ОВ) в группе цетуксимаба была ниже, чем в группе цисплатина (77,9 % против 84,6 %). При этом уровень токсичности (III–IV степени) был аналогичным (77,4 и 81,7 % соответственно). Также в 2019 г. были представлены аналогичные результаты рандомизированного исследования De-Escalate, в которое вошли 334 пациента. Двухлетняя выживаемость составила 89,4 % в группе цетуксимаба и 97,5 % в группе цисплатина [5].

Дизайн исследования RTOG 1016 отличался от дизайна De-Escalate циклами цисплатина: в 1, 22 и 43-й дни в аналогичной дозе (при одинаковой дозе ЛТ в течение 7 нед). В настоящее время продолжается исследование III фазы TROG 12.01 (NCT01855451) с похожим дизайном, в которое включены 189 пациентов. Планируемая дата его окончания — август 2023 г.

В связи с ухудшением показателей выживаемости пациентов при смене цисплатина на цетуксимаб ряд авторов предприняли попытку не заменять его, а снизить дозу. Так, в ходе исследования RTOG 0129 оценивали результаты уменьшения дозы цисплатина. Никаких различий в показателях ОВ при приеме высоких доз цисплатина (100 мг/м²) каждые 3 нед (3 дозы одновременно) со стандартным фракционированием (70 Гр в течение 7 нед) и цисплатина в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед (2 дозы одновременно) с ускоренным фракционированием (72 Гр за 42 фракции в течение 6 нед) выявлено не было [14].

На основании представленных данных последних рандомизированных исследований можно сделать вывод о возможности уменьшения дозы цисплатина в группе низкого риска. На сегодняшний день он остается препаратом выбора только у пациентов, у которых невозможно использовать цисплатин.

Снижение дозы лучевой терапии

Если 1-я стратегия деэскалации лечения направлена на снижение токсичности за счет уменьшения дозы препаратов или замены цитостатиков, то 2-я — на снижение дозы ЛТ.

В ходе исследования B.S. Chera и соавт. проводили ЛТ в СОД 60 Гр с еженедельным введением цисплатина в дозе 30 мг/м² (T0–3N0–2с) и последующим хирургическим этапом (биопсией первичного очага и лимфодиссекцией) у пациентов с низким риском прогрессирования заболевания. В 86 % случаев был получен полный ответ. Трехлетняя ОВ составила 95 % [15]. Согласно результатам последующего исследования, в которое были включены еще 114 пациентов, 2-летняя выживаемость без прогрессирования оказалась равна 88 % [16]. Наличие полного ответа в 86 % случаев подтверждает концепцию деинтенсификации лечения

в отобранной группе пациентов, однако возникает вопрос о показаниях.

Применение индукционной терапии позволяет оценить ответ опухоли на лечение и, соответственно, является предиктором эффективности ЛТ. У пациентов из группы низкого риска, ответивших на индукционную ХТ, можно снижать дозу ЛТ без ущерба для онкологической радикальности [5]. На основании выше-сказанного в настоящее время проводится несколько исследований, например ECOG 1308, в которое включены 90 пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки III–IV стадии. На 1-м этапе проводили 3 курса индукционной ХТ (паклитаксел, цисплатин, цетуксимаб) и оценивали ее эффект. При полной регрессии опухоли дозу ЛТ снижали до 54 Гр. У пациентов с частичным ответом или стабилизацией СОД ЛТ составила 69,3 Гр с фракцией 2,1 Гр и еженедельным введением цетуксимаба. При этом 2-летняя выживаемость без прогрессирования и ОВ в группе ЛТ в СОД 54 Гр оказалась равной 80 и 94 % соответственно. Также было отмечено, что спустя 12 мес гораздо меньше пациентов испытывали трудности с глотанием в группе с ЛТ в СОД 54 Гр, чем в группе ЛТ в СОД 69,3 Гр: 40 % против 89 % [17, 18].

В 2017 г. в журнале Lancet были опубликованы результаты исследования II фазы, включавшего 45 пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки III–IV стадии, которым проводили 2 курса индукционной ХТ (паклитаксел + карбоплатин) с последующим еженедельным введением паклитаксела в дозе 30 мг/м² во время ЛТ. У больных с полным ответом на лечение после индукционной ХТ СОД ЛТ была снижена до 54 Гр, как и у больных с частичным ответом или без него (с 70 до 60 Гр). Запланированные циклы паклитаксела проведены у 37 (84 %) пациентов. У 7 больных дозы были редуцированы по разным причинам. При этом 2-летняя выживаемость без прогрессирования и локальный контроль составили 92 и 95 % соответственно. Обращает на себя внимание большое число пациентов с мукозитами III степени в группе ЛТ в СОД 54 Гр — 85 %, что сопоставимо с группой ЛТ в СОД 60 Гр — 86 % [5].

В 2021 г. было окончено еще одно интересное исследование III фазы — QUARTERBACK, — в которое вошли 395 пациентов с раком ротоглотки III–IV стадии. Больным проводили 3 курса индукционной ХТ (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил). Затем пациентов с ответом на лечение разделяли на 2 группы: ЛТ в СОД 6 Гр и в СОД 70 Гр с еженедельным введением карбоплатина (AUC 1,5). Выживаемость без прогрессирования в этих группах не различалась и составила 83,3 и 87,5 % соответственно [19].

В исследовании OPTIMA участвовали 62 пациента, которые были разделены на 2 группы: низкого (T1–3, N0–2b, курение ≤10 пачек) и высокого (T4 или N2c–3b, курение >10 пачек) риска развития прогрессирования.

Всем пациентам проводили 3 курса индукционной ХТ (паклитаксел, карбоплатин). В случае регрессии опухоли $>50\%$ в группе низкого риска СОД ЛТ была уменьшена до 50 Гр. При частичной регрессии 30–50 % в группе низкого риска или при хорошем ответе на лечение (уменьшение объема опухоли $\geq 50\%$) в группе высокого риска СОД ЛТ составила 45 Гр. Остальные пациенты получали стандартное химиолучевое лечение (СОД 75 Гр). Двухлетняя ОВ в группе низкого риска составила 100 %, в группе высокого риска – 97 % [20].

Окончательные выводы можно будет сделать только после завершения исследований, однако полученные данные демонстрируют довольно хорошую тенденцию к деинтенсификации лечения отобранной категории пациентов.

Уменьшение объема облучения

Кроме снижения дозы ЛТ на первичный очаг рассматривается ее уменьшение на зону регионарного метастазирования, поскольку облучение шеи оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов. Так, в исследовании, опубликованном в 2016 г. и включавшем 200 пациентов, у 83 из которых был рак ротоглотки (у 17 – ВПЧ-положительный), была проведена рандомизация на 2 режима профилактической ЛТ регионарных зон: в СОД 50 и 40 Гр. Никаких различий в показателях 2-летней выживаемости выявлено не было, при этом в группе ЛТ в СОД 40 Гр дисфагия наблюдалась реже [21].

Авторы провели сравнительный анализ данных 233 пациентов (49 % – с раком ротоглотки), получивших лечение в 2009–2015 гг. У всех больных доза ЛТ при превентивном облучении ЛУ шеи была снижена до 40 Гр. Конечной точкой исследования стала оценка частоты развития рецидивов в зонах профилактического воздействия. Через 24 мес она составила 3,9 %. На основании полученных данных авторы рекомендовали электрооблучение регионарных зон в СОД 40 Гр, поскольку частота рецидивов в этой группе не отличалась от данного показателя в группе ЛТ в дозе 50 Гр [22].

Кроме деинтенсификации лечения за счет снижения дозы ЛТ в последнее время рассматриваются вопросы о его деэскалации и объеме облучения в группе низкого риска или с превентивной целью. Так, ряд авторов предложили ограничиться облучением ипсилатеральной регионарной зоны без ущерба для онкологической радикальности [23, 24]. Превентивное облучение контралатеральной регионарной зоны не рекомендуется, если риск субклинического регионарного метастазирования оценивается как низкий [25]. Это связано с тем, что при одностороннем облучении снижается вероятность развития радиоиндуцированных побочных эффектов, таких как ксеростомия, и, соответственно, улучшается качество жизни пациентов.

Несмотря на то что чаще всего конечной точкой всех исследований является локальный контроль, до сих пор ни в одном рандомизированном исследовании не было проведено сравнительного анализа одностороннего и двустороннего облучения. В метаанализе, опубликованном в 2017 г., проанализированы данные 1116 пациентов и выявлена корреляция частоты контралатерального рецидива с размером первичной опухоли и поражением средней линии [26].

В исследование Т. Kim и соавт. был включен 241 пациент с T1–2N0–2b, которым на I-м этапе выполняли тонзиллэктомию с последующей ЛТ. Ипсилатеральное облучение проведено 84 пациентам, билатеральное – 157. Показатели выживаемости в группах одностороннего и двустороннего облучения были схожими: общая 5-летняя выживаемость составила 92,8 и 94,0 % соответственно ($p = 0,985$), безрецидивная – 80,5 и 94,2 % соответственно ($p = 0,085$), локорегионарная инвазивная выживаемость без рецидивов (LRRFS) – 88,1 и 97,1 % соответственно ($p = 0,083$), выживаемость без отдаленных метастазов (DMFS) – 92,7 и 97,0 % соответственно ($p = 0,370$). Рецидива метастазов на контралатеральной стороне шеи у 61 пациента с T1–2N0–2a независимо от группы лечения выявлено не было. У больных с N2b ($n = 79$) такие рецидивы чаще встречались в группе ипсилатерального облучения, чем в группе билатерального облучения (7,9 % против 0,0 %), но различия не были статистически значимыми ($p = 0,107$). При ипсилатеральном облучении общая токсичность II степени и выше встречалась реже, чем при билатеральном облучении: острая – 45,7 % против 74,3 % ($p = 0,001$), поздняя – 4,3 % против 31,4 % ($p < 0,001$) соответственно.

Расширяя горизонты деэскалации лечения, ряд авторов предлагают ограничить облучение не только контралатеральных лимфоколлекторов, но и наиболее важных зон на ипсилатеральной стороне. Так, при облучении зоны регионарного метастазирования под лучевое воздействие попадает поднижнечелюстная слюнная железа и часть тканей дна полости рта. В связи с этим необходимость обработки этой зоны при превентивном облучении была поставлена под сомнение.

Конечно, снижение дозы облучения зоны регионарного метастазирования влияет на качество жизни пациентов. В связи с этим были проведены несколько ретроспективных исследований для оценки баланса пользы и риска. На основании их результатов в некоторых случаях можно не проводить облучение ретрофарингеальных, контралатеральных ЛУ, а также ЛУ уровней IV, II, V [26–28]. Однако данные о деэскалации лучевой терапии при ВПЧ-положительном раке ротоглотки в литературе не представлены, поэтому делать выводы о селективном облучении ипсилатеральных ЛУ преждевременно.

В последнее время возрос интерес к иммунотерапии в онкологии. Был проведен ряд исследований, посвященных оценке результатов применения иммунопрепаратов в различных модификациях (REACH, JAVELIN, KEYNOTE-412, OPTIMA II, DEPEND). Наиболее значимым для p16-положительного рака ротоглотки является исследование OPTIMA II, окончание которого запланировано на 2023 г. В нем приняли участие пациенты, получавшие индукционную химиоиммунотерапию (карбоплатин, наб-паклитаксел и ниволумаб) с последующей трансоральной хирургией или ЛТ (СОД 50 Гр). По предварительным данным такое лечение эффективно: наблюдаются отличные онкологические результаты и низкая токсичность [29].

Конечно, использование индукционной ХТ и химиоиммунотерапии в комплексном лечении ВПЧ-положительного рака ротоглотки представляет огромный интерес, однако до получения отдаленных результатов данная опция возможна только в клинических исследованиях.

Малоинвазивная хирургия

Немаловажная роль в деэскалации ЛТ принадлежит малоинвазивной хирургии: трансоральной лазерной микрохирургии и роботической хирургии. В связи с появлением новых эффективных методов хирургического лечения в настоящее время химиолучевой подход не является основным и уже не рассматривается как метод выбора в лечении больных раком ротоглотки. Изначально данные методики использовались лишь при ранних стадиях заболевания, и это позволяло избегать адъювантной ХТ, что благотворно сказывалось на качестве жизни пациентов.

Выживаемость в случае рака ранних стадий при использовании ЛТ варьирует от 68 до 90 % и зависит от локализации первичной опухоли [30, 31]. В то же время при выполнении трансоральной резекции с шейной лимфодиссекцией и адъювантной ЛТ у некоторых больных (до 60 %) показатели безрецидивной выживаемости составляют 83–95 % [32, 33]. Анализ опубликованных исследований по лечению рака ротоглотки ранних стадий, проведенный G.R. de Almeida и соавт., продемонстрировал сопоставимые результаты ЛТ и хирургического вмешательства: 2-летняя ОВ составила 84–96 и 82–94 % соответственно [33]. Данные лечебные тактики различаются только побочными эффектами. В связи с этим некоторые авторы справедливо отмечают, что хирургическое вмешательство при лечении рака ротоглотки имеет преимущество в случае, если оно проводится в самостоятельном плане. При комбинировании хирургического и химиолучевого лечения улучшения онкологических результатов не наблюдается, а число и тяжесть побочных эффектов увеличиваются.

Приверженцы хирургического лечения рака ротоглотки предлагают выполнять трансоральные опера-

тивные вмешательства, несмотря на то что в дальнейшем до 25 % больных в течение 1 года и 10 % больных в течение 2 лет вынуждены пользоваться назогастральным зондом для питания, а 80 % пациентам необходимо послеоперационное химиолучевое лечение. Однако хирургическое вмешательство на 1-м этапе помогает уточнить стадию заболевания, что позволяет правильно спланировать послеоперационное лечение. По данным R.V. Smith и соавт., после трансоральных оперативных вмешательств стадия болезни изменилась в 43 % случаях, что повлияло на тактику лечения в 21 % случаев [35]. Тем не менее авторы приводят впечатляющие показатели 2-летней безрецидивной и 5-летней ОВ: 94 и 78 % соответственно [35–38]. По данным W. Steiner и соавт., в случае применения послеоперационного химиолучевого лечения локальный контроль увеличивается с 80 до 91 % [39].

С учетом точного стадирования после хирургического лечения, выполненного на 1-м этапе, возможна стратификация риска при деинтенсификации лечения [40]. Это было оценено в рандомизированном исследовании ECOG 3311 II фазы, в которое вошли 511 пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки. После хирургического лечения на 1-м этапе в зависимости от морфологических данных больные были рандомизированы на 4 группы. В 1-ю группу включены пациенты с низким риском прогрессирования заболевания (отрицательные границы резекции, N0–1, отсутствие ЭКР), не получавшие адъювантное лечение, во 2-ю и 3-ю — пациенты с промежуточным риском (границы резекции <3 мм, наличие 2–4 положительных ЛУ, ЭКР ≤1 мм, периневральной/лимфоваскулярной инвазии), получавшие адъювантную ЛТ в СОД 50 и 60 Гр соответственно, в 4-ю — пациенты с высоким риском (положительные границы резекции, наличие ЭКР >1 мм или ≥5 положительных ЛУ), которым проводили химиолучевую терапию в СОД 66 Гр с цисплатином в еженедельной дозе 40 мг/м² или карбоплатином. Были получены обнадеживающие результаты в группе промежуточного риска: 2-летняя безрецидивная выживаемость в группе адъювантной ЛТ в СОД 50 Гр составила 95 %, в группе адъювантной ЛТ в дозе 60 Гр — 95,9 % [41].

Похожее рандомизированное исследование PATNOS, включающее 242 пациента, основано на разделении пациентов на группы с учетом морфологических критериев. Больные с низким риском прогрессирования заболевания получают только хирургическое лечение на первичном очаге и регионарных зонах. Пациенты с промежуточным риском (T3, N2a–b, наличие периневральной или сосудистой инвазии или близких границ резекции) рандомизированы на 2 подгруппы: ЛТ в СОД 60 и 50 Гр соответственно. Больные с высоким риском (положительные границы резекции или наличие ЭКР) также разделены на 2 подгруппы: ЛТ в СОД

до 60 Гр с одновременным приемом цисплатина и аналогичной ЛТ, но без цисплатина [40]. Результаты этого исследования еще не представлены.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования MC1273, включавшего 80 пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки, у которых был неблагоприятный прогноз и которым на 1-м этапе проводилась операция. Больные были разделены на 2 группы: промежуточного риска (Т3N2, без ЭКР), ЛТ в СОД 30 Гр с еженедельным введением доцетаксела в дозе 15 мг/м², и высокого риска (Т3, с ЭКР), ЛТ в СОД 36 Гр с введением доцетаксела в дозе 15 мг/м². Двухлетний локорегионарный контроль в 1-й и 2-й группах составил 96,1 и 91,1 % соответственно [42].

С учетом противоречивых данных об отсутствии прогностической значимости ЭКР при ВПЧ-положительном раке ротоглотки некоторые авторы рассматривают возможность деинтенсификации лечения пациентов с данной патологией [43]. Так, в исследовании ADEPT (NCT01687413) предпринята попытка рандомизировать пациентов с раком ротоглотки, ассоциированным с ВПЧ, и наличием ЭКР на группы адъювантной химиолучевой терапии в дозе 60 Гр и ЛТ в дозе 60 Гр. Однако это испытание, к сожалению, было прекращено.

Новый подход к деэскалации адъювантной ЛТ рассматривается в исследовании D.J. Ма и соавт., в котором доза ЛТ была снижена до 30 и 36 Гр при еженедельном введении доцетаксела в дозе 15 мг/м². Все пациенты имели положительный ВПЧ-статус, минимальное курение в анамнезе и отрицательные границы резекции. Больным была проведена операция на 1-м этапе. Лучевую терапию с режимом фракционирования с СОД от 1,5 до 30 Гр в течение 2 нед и еженедельным введением доцетаксела в дозе 15 мг/м² получили 37 пациентов без ЭКР, ЛТ с режимом фракционирования с СОД от 1,8 до 36 Гр в течение 2 нед с аналогичной ХТ — 43 пациента с ЭКР. Двухлетняя безрецидивная выжива-

емость для этой когорты в целом составила 91,1 %, средний период наблюдения был равен 36 мес [42].

В связи с тем что были получены довольно высокие показатели 2-летней безрецидивной выживаемости, в настоящее время проводится исследование NCT02908477 (DART-HPV), в котором выполнена рандомизация по аналогичному режиму в сравнении со стандартным химиолучевым адъювантным лечением с применением цисплатина. Планируемая дата его окончания — 2024 г. Также в настоящее время выполняется исследование II фазы NCT03715946, направленное на анализ деэскалации адъювантной ХТ ВПЧ-положительного резектабельного рака ротоглотки после хирургического лечения с применением ниволумаба во время ЛТ и после ее окончания (6 введений). Дата окончания исследования — 2023 г.

Заключение

На основании анализа данных литературы, посвященной ВПЧ-положительному раку ротоглотки, можно сделать лишь ограниченные выводы. Несмотря на благоприятный прогноз данной патологии по сравнению со злокачественными новообразованиями ротоглотки, не ассоциированными с ВПЧ, тактика лечения остается прежней. В случае рака ранних стадий с учетом одинаковой эффективности как ЛТ, так и малоинвазивных хирургических вмешательств, выбор тактики лечения остается за специалистом. Новые стратегии лечения, предполагающие использование малоинвазивных технологий, улучшают функциональные результаты только при их самостоятельном использовании. Несмотря на то что в ходе исследований II фазы были получены многообещающие данные относительно деинтенсификации терапии, делать выводы до получения результатов рандомизированных исследований III фазы преждевременно. Главное, необходимо обеспечить баланс между эффективностью лечения и качеством жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И. Энциклопедия клинической онкологии. М.: РЛС-2004, 2004. [Davydov M.I. Encyclopedia of clinical oncology. Moscow: RADAR-2004, 2004. (In Russ.)].
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer of the Oropharynx. Version 2.2018. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
3. Ragin C.C.R., Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1813–20. DOI: 10.1002/ijc.22851.
4. Allen C.T., Lewis J.S., El-Mofty S.K. et al. Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. *Laryngoscope* 2010;120(9):1756–72. DOI: 10.1002/lary.20936.
5. O'Sullivan B., Huang S.H., Su J. et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):440–510. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
6. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Anderson W.F., Gillison M.L. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:612–9.
7. 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.

8. Corey A.S., Hudgins P.A. Radiographic imaging of human papillomavirus related carcinomas of the oropharynx. *Head Neck Pathol* 2012;6(Suppl. 1):S25–40. DOI: 10.1007/s12105-012-0374-3.
9. D'Souza G., Agrawal Y., Halpern J. et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1263–9. DOI: 10.1086/597755.
10. D'Souza G., Zhang H.H., D'Souza W.D. et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol* 2010;46(2):100–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.004.
11. Vokes E.E., Agrawal N., Seiwert T.Y. HPV-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12):djv344. DOI: 10.1093/jnci/djv344.
12. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
13. Harrison L.B., Sessions R.B., Kies M.S. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 2014. 4th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA.
14. Nguyen-Tan P.F., Zhang Q., Ang K.K. et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3858–66. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3925.
15. Chera B.S., Amdur R.J., Tepper J.E. et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2018;124(11):2347–54. DOI: 10.1002/cncr.31338.
16. Chera B.S., Amdur R.J., Green R. et al. Phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2661–9. DOI: 10.1200/JCO.19.01007.
17. Marur S., Li S., Cmelak A.J. et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx – ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol* 2016;35(5):490–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3300.
18. Cmelak A., Li S., Marur S. et al. Symptom reduction from IMRT dose deintensification: Results from ECOG 1308 using the Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey version 2 (VHNSS V2). *J Clin Oncol* 2015;33(15 suppl):6021a.
19. Misiukiewicz K., Gupta V., Miles B.A. et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. *Oral Oncol* 2019;95:170–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.021.
20. Seiwert T.Y., Foster C.C., Blair E.A. et al. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(2):297–302. DOI: 10.1093/annonc/mdy522.
21. Nevens D., Duprez F., Daisne J.F. et al. Reduction of the dose of radiotherapy to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; a randomized clinical trial. Effect on late toxicity and tumor control. *Radiother Oncol* 2017;122(2):171–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.08.009.
22. Nevens D., Duprez F., Daisne J.-F. et al. Recurrence patterns after a decreased dose of 40Gy to the elective treated neck in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2017;123(3):419–23. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.03.003.
23. Al-Mamgani A., van Werkhoven E., Navran A. et al. Contralateral regional recurrence after elective unilateral neck irradiation in oropharyngeal carcinoma: a literature-based critical review. *Cancer Treat Rev* 2017;59:102–8. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.07.004.
24. Jellema A.P., Slotman B.J., Doornaert P. et al. Unilateral versus bilateral irradiation in squamous cell head and neck cancer in relation to patient-rated xerostomia and sticky saliva. *Radiother Oncol* 2007;85(1):83–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.03.002.
25. Loganadane G., Kelly J.R., Lee N.C. et al. Incidence of radiographically occult nodal metastases in HPV+ oropharyngeal carcinoma: Implications for reducing elective nodal coverage. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(6):397–403. DOI: 10.1016/j.prro.2018.03.009.
26. Leeman J.E., Gutentov S., Romesser P. et al. Sparing of high retropharyngeal nodal basins in patients with unilateral oropharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(4):254–9. DOI: 10.1016/j.prro.2016.11.002.
27. Tam M., Riaz N., Kannarunimit D. et al. Sparing bilateral neck level IB in oropharyngeal carcinoma and xerostomia outcomes. *Am J Clin Oncol* 2015;38(4):343–7. DOI: 10.1097/COC.0000000000000064.
28. Mohindra P., Urban E., Pagan J.D. et al. Selective omission of level V nodal coverage for patients with oropharyngeal cancer: clinical validation of intensity-modulated radiotherapy experience and dosimetric significance. *Head Neck* 2016;38(4):499–505. DOI: 10.1002/hed.23924.
29. Rosenberg A.J., Agrawal N., Pearson A. et al. Low risk HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with induction chemoimmunotherapy followed by TORS or radiotherapy. Multidisciplinary Head Neck Cancers Symposium; February 27–29, 2020; Scottsdale, AZ.
30. Garden A.S., Morrison W.S., Stugis E.M. et al. IMRT for oropharyngeal carcinoma: patient outcome and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):15–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.031.
31. Pernot M., Luporsi E., Hoffstetter S. et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):577–85. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00612-8.
32. Henstrom D.K., Moore E.J., Olsen K.D. et al. Transoral resection for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(12):1231–8. DOI: 10.1001/archoto.2009.177.
33. De Almeida J.R., Byrd J.K., Wu R. et al. A systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy for early oropharynx cancer. *Laryngoscope* 2014;124(9):2096–102. DOI: 10.1002/lary.24712.
34. Moore E.J., Olsen S.M., Laborde R.R. et al. Long-term functional and oncologic results of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mayo Clin Proc Mayo Clin* 2012;87(3):219–25. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.10.007.
35. Smith R.V., Schiff B.A., Garg M. et al. The impact of transoral robotic surgery on the overall treatment of oropharyngeal cancer patients. *Laryngoscope* 2015;125(10):S10–5. DOI: 10.1002/lary.25534.
36. Grant D.C., Hinni M.L., Salassa J.R. et al. Oropharyngeal cancer: a case of single modality with transoral laser microsurgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(12):1225–30. DOI: 10.1001/archoto.2009.185.
37. Haughey B.H., Hinni M.I., Salassa J.R. et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck* 2011;33(12):1683–94. DOI: 10.1002/hed.21669.
38. Moore E.J., Olsen S.M., Laborde R.R. et al. Long-term functional and oncologic results of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mayo Clin Proc Mayo Clin* 2012;87(3):219–25. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.10.007.

39. Steiner W., Fierek O., Ambrosch P. et al. Transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(1):36–43. DOI: 10.1001/archotol.129.1.36.
40. Mirghani H., Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;8:4–11. DOI: 10.1016/j.ctro.2017.10.005.
41. Ferris R.L., Flaman Y., Weinstein G.S. et al. Transoral robotic surgical resection followed by randomization to low- or standard-dose IMRT in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: a trial of the ECOG-ACRIn Cancer Research Group (E3311). *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):6500a.
42. Ma D.J., Price K.A., Moore E.J. et al. Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1909–18. DOI: 10.1200/JCO.19.00463.
43. Sinha P., Lewis J.S., Piccirillo J.F. et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012;118(14):3519–30. DOI: 10.1002/cncr.26671

ORCID автора / ORCID of author

О.А. Саприна / O.A. Saprina: <https://orcid.org/0000-0002-2283-1812>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 22.11.21. **Принята к публикации:** 18.01.2022.

Article submitted: 22.11.21. **Accepted for publication:** 18.01.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-116-122



Современные возможности замещения пострезекционных дефектов орбиты и параорбитальной зоны ревааскуляризованными лоскутами у пациентов со злокачественными новообразованиями: обзор литературы

Т.Р. Андреев¹, А.М. Мудунов^{1,2}, В.З. Доброхотова^{1,3}

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

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

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

Контакты: Тимофей Романович Андреев Tandreev1@yandex.ru

Известны различные способы замещения пострезекционных дефектов орбиты и параорбитальной зоны у пациентов со злокачественными новообразованиями, но четкие критерии выбора оптимального варианта для конкретного случая пока не выработаны. В настоящем обзоре рассмотрены современные способы реконструкции таких дефектов с применением свободных ревааскуляризованных лоскутов. Представлена характеристика различных лоскутов, описаны их преимущества и недостатки. На основании анализа предложен алгоритм выбора оптимального способа реконструкции для конкретного пациента. Ведущим критерием в выборе метода замещения дефектов следует считать возможность обеспечения максимальных функциональных и эстетических результатов.

Ключевые слова: реконструкция орбиты, ревааскуляризованные аутоотрансплантаты, опухоли орбиты, обзор литературы, онкология

Для цитирования: Андреев Т.Р., Мудунов А.М., Доброхотова В.З. Современные возможности замещения пострезекционных дефектов орбиты и параорбитальной зоны ревааскуляризованными лоскутами у пациентов со злокачественными новообразованиями: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):116–22. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-116-122

Current capabilities of replacement of postresection defects of the orbit and periorbital zone with revascularized grafts in patients with malignant tumors: literature review

T.R. Andreev¹, A.M. Mudunov^{1,2}, V.Z. Dobrokhotova^{1,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Healthcare of the Russian Federation; Bld. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dst., Moscow Region, Russia;

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

Contacts: Timofey Romanovich Andreev Tandreev1@yandex.ru

Various techniques for replacement of postresection defects of the orbit and periorbital zone in patients with malignant tumors are known, but clearly defined criteria for selection of the optimal variant have not been developed. This review considers current techniques of reconstruction of these defects using free revascularized grafts. Characteristics of various grafts, their advantages and disadvantages are described. Based on the analysis, algorithm of selection of the optimal methods of reconstruction for individual patients is proposed. The main criterion in selection of defect replacement techniques is the possibility of achieving the maximal functional and esthetic results.

Key words: orbit reconstruction, revascularized autotransplants, orbit tumors, literature review, oncology

For citation: Andreev T.R., Mudunov A.M., Dobrokhotova V.Z. Current capabilities of replacement of postresection defects of the orbit and periorbital zone with revascularized grafts in patients with malignant tumors: literature review. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):116–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-116-122

Введение

Орбита и параорбитальная область представляют собой анатомические элементы средней зоны лица, которая расположена в границах ротовой полости, линии надбровных дуг, переднего отдела основания черепа и височной области. Средняя зона лица включает в себя и такие визуальные анатомические образования, как нос, щеки и глаза. Все эти структуры содержат костные опоры (контрфорсы), удерживающие данную зону и ее функциональные элементы в нормальном анатомическом положении (рис. 1). Опоры делятся на 2 типа: вертикальные и горизонтальные. Вертикальные контрфорсы — носолобный, скуловерхнечелюстной и птеригомаксиллярный — придают средней зоне лица упор, что позволяет сохранять вертикальное положение. Вертикально ориентированный контрфорс в направлении альвеолы верхней челюсти образует верхнюю челюсть и служит опорой для зубов.

Мимические мышцы, расположенные в средней зоне лица и покрытые кожей, формируют щеки, нос, придаточный аппарат глаза и верхнюю губу. Все эти анатомические образования имеют разные тканевые характеристики и требуют особого внимания при реконструкции дефектов. Двигательная и чувствительная иннервация структур средней зоны лица обеспечивается преимущественно 2 парами черепно-мозговых нервов. Мимические мышцы иннервируются лицевым нервом (VII пара черепно-мозговых нервов), жевательные мышцы — тройничным нервом (V пара черепно-мозговых нервов). Сенсорная иннервация обеспечивается ветвями тройничного нерва.

Дефекты средней зоны, орбиты и параорбитальной области после резекции злокачественных новообразований обычно включают слизистую оболочку носа, костный каркас средней зоны лица и орбиты, а также прилегающие мягкие ткани [1]. Их реконструкция представляет собой сложную задачу, поскольку трехмерная архитектура средней зоны лица и орбиты выполняет важную функциональную и эстетическую роль.

В большинстве случаев орбита и параорбитальная зона поражаются при распространении опухолей из близлежащих областей: при местно-распространенном раке кожи, раке верхнечелюстной пазухи, первичных костных саркомах, опухолях мягких тканей височной области с распространением в указанную область, а также при наличии отдаленных метастазов. В связи с этим не существует конкретных эпидемиологических показателей для этой зоны. О распространенности зло-

качественных новообразований орбиты и параорбитальной зоны можно судить по данным заболеваемости и смертности относительно ЗНО, локализующихся непосредственно в органе зрения и верхнечелюстных пазухах, которые входят в орбиту и параорбитальную зону или являются соседними и часто вторично поражают исследуемую область.

В 2018 г. абсолютное число пациентов со злокачественными новообразованиями орбиты и параорбитальной области в России составило 1153 человека (0,18 % всех онкологических заболеваний) [2]. Злокачественные новообразования орбиты составляют 25–27 % всех онкологических заболеваний органа зрения и его придатков. Среди первичных опухолей орбиты наиболее часто (в 85–95 % случаев) встречаются саркомы различного гистогенеза. Вторичные и метастатические опухоли наблюдаются в 6–20 % случаев. Метастазы в ткани орбиты могут быть проявлениями опухолей различных первичных локализаций. Чаще всего встречаются метастазы рака молочной железы (62,5 %) и рака легкого (22,9 %) [3].

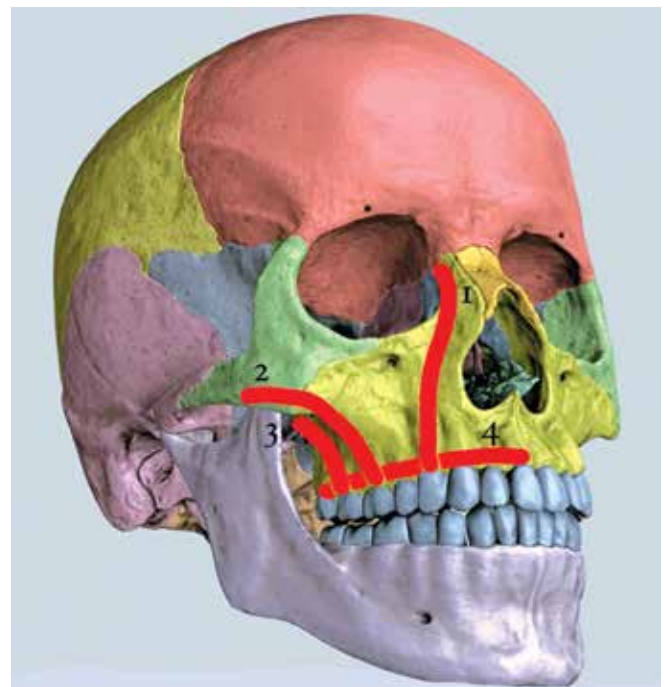


Рис. 1. Контрфорсы верхней челюсти. 1 — носолобный; 2 — скуловерхнечелюстной; 3 — птеригомаксиллярный; 4 — альвеолярный

Fig. 1. Counterforces of the maxilla. 1 — nasofrontal; 2 — zygomaticomaxillary; 3 — pterygomaxillary; 4 — alveolar

Злокачественные опухоли придаточного аппарата глаза (век, конъюнктивы, роговицы, слезоотводящих путей) занимают 1-е место по частоте встречаемости и составляют около 75 % всех злокачественных новообразований органа зрения. В основном поражается кожа век, реже — конъюнктив. В структуре злокачественных опухолей кожи век превалирует базальноклеточный рак (94,7 % случаев). Плоскоклеточный и метатипический рак встречается в 4 % случаев, аденокарцинома мейбомиевой железы — в 0,7 %, меланома кожи — в 0,6 %. Несмотря на доступность диагностики опухолей кожи век и конъюнктивы, у 12–15 % пациентов, обратившихся к специалистам, отмечается заболевание III–IV стадий. Это связано не только с поздним обращением больных за помощью, но и с длительной постановкой диагноза [4].

Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух составляют 1,4 % всех онкологических заболеваний. В 2014 г. в России зарегистрированы 1012 новых случаев рака этой локализации. Злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух в 70 % случаев имеют эпителиальную природу (в 80 % — это плоскоклеточный рак, в 6 % — аденокарцинома). Среди неэпителиальных опухолей в 60 % случаев встречается эстезионейробластома, реже — меланома [5].

Классификация дефектов

В 2010 г. J.S. Braun и R.J. Shaw предложили классификацию дефектов верхней челюсти (модификацию своей классификации 2000 г.), которая широко используется сегодня (рис. 2). В ее основе лежит деление дефектов в зависимости от их вертикальной (классы I–VI) и горизонтальной (классы «а»–«d») протяженности и вовлечения структур орбиты и полости носа.

Класс I включает ограниченную челюстно-лицевую резекцию, не вызывающую ороназального сообщения,

класс II — более крупную челюстно-лицевую резекцию с носовым сообщением, без поражения орбиты. Дефекты класса III распространяются дальше, они затрагивают параорбитальную зону и нижнеглазничную стенку (без экзентерации). К классу IV относятся энуклеация и экзентерация орбиты, к классу V — орбитально-верхнечелюстной дефект, без распространения через небо в ротовую полость. Класс VI включает носовыхнечелюстной дефект, не затрагивающий орбиту или ротовую полость.

Дефекты класса «а» включают только небо, без распространения на альвеолярные отростки. Дефекты класса «b» односторонние, меньше или равны половине твердого неба и распространяются на альвеолярные отростки, класса «с» — бывают двусторонними и передними, а класса «d» включают удаление более половины твердого неба [6].

Также широко применяется классификация P.J. Cordeiro и E. Santamaria (2000). Согласно ей, дефекты разделяются на 4 типа в зависимости от степени утраты тканей, а подтипы «а» и «b» характеризуют горизонтальную небную протяженность дефектов (рис. 3). К типу 1 относятся частичные дефекты средней зоны лица, в основном с резекцией передней или медиальной стенки верхней челюсти (без вовлечения твердого неба и орбиты). Дефекты типа 2, или субтотальные дефекты, средней зоны лица включают резекцию твердого неба, при которой дно орбиты остается интактным. К типу 2a относят резекцию менее половины неба, в то время как при дефектах типа 2b отсутствует более половины неба в его поперечной протяженности. Тип 3 включает дефекты после тотальной максиллэктомии. К типу 3a относятся дефекты неба и дна орбиты с сохранением содержимого глазницы, к типу 3b — дефекты неба и экзентерация орбиты. Наконец, тип 4 включает дефекты после орбитомаксиллэктомии, при которых небо не затрагивается, но проводится экзентерация орбиты [7, 8].

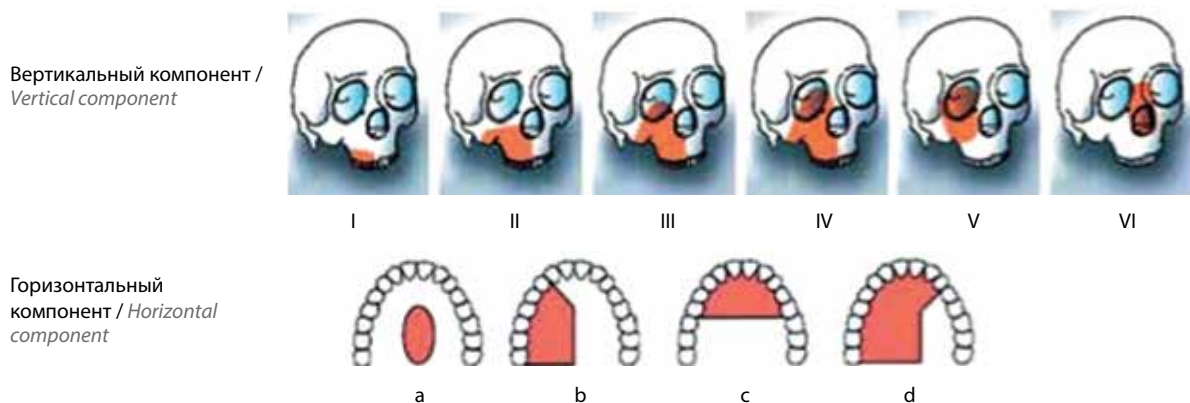


Рис. 2. Модифицированная в 2010 г. классификация дефектов верхней челюсти J.S. Brown и R.J. Shaw (адаптировано из [6])

Fig. 2. Classification of maxillary defects modified in 2010 by J.S. Brown and R.J. Shaw (adapted from [6])

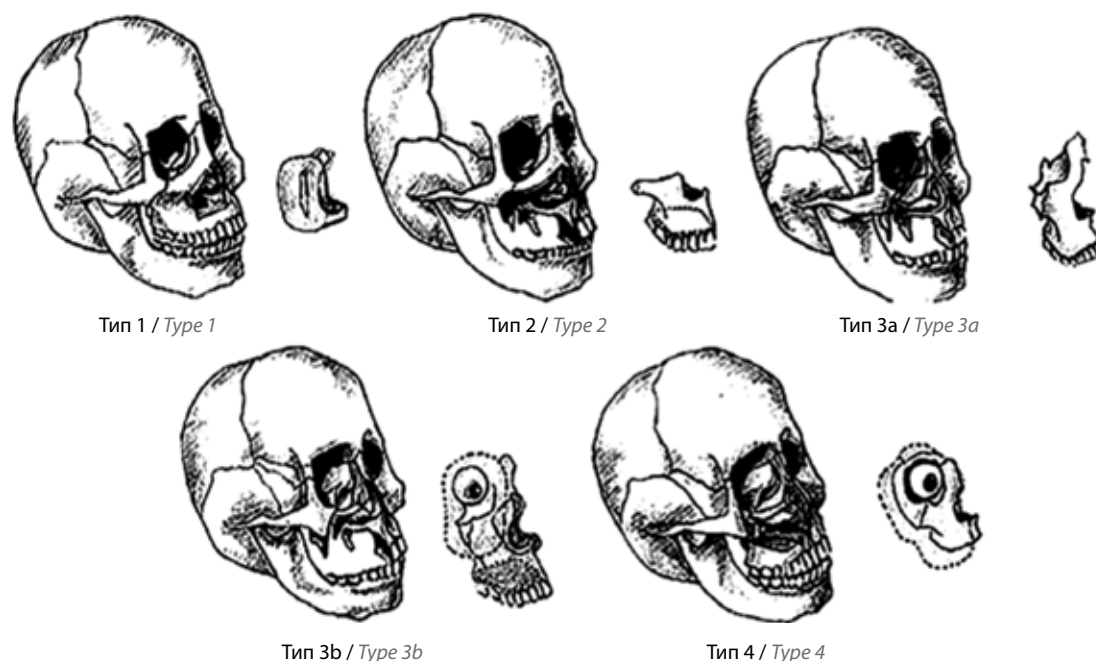


Рис. 3. Классификация дефектов верхней челюсти P.G. Cordeiro и E. Santamaria от 2000 г. (адаптировано из [8])

Fig. 3. Classification of maxillary defects per P.G. Cordeiro and E. Santamaria, 2000 (adapted from [8])

Цели реконструкции орбиты и параорбитальной области

На сегодняшний день объемы резецируемых тканей при опухолях скулоорбитальной зоны возросли, так как появились возможности для замещения этих дефектов с помощью реваскуляризированных аутоотрансплантатов. Также повысилась резектабельность за счет улучшения результатов предоперационного противоопухолевого лечения. Большая часть таких дефектов подлежит реконструкции.

Реконструкции в этой анатомической зоне, как правило, имеют следующие цели:

- восстановить черты лица;
- обеспечить орбитальную поддержку;
- разобщить основание черепа и носовую и ротовую полости.

В литературе описывается большое количество методов замещения дефектов орбиты и параорбитальной зоны с использованием реваскуляризированных и нереваскуляризированных костных лоскутов, мягких тканей и имплантатов, таких как титановая сетка и пористый полиэтилен [9–13].

Реконструкция пострезекционных дефектов средней зоны лица выполняется реже, чем восстановление непрерывности нижней челюсти, вследствие чего не хватает данных для анализа и нет понимания алгоритма выбора оптимального метода замещения дефектов [14]. Получение оптимальных функциональных и эстетических результатов реконструкции средней зоны лица и орбиты за 1 этап часто является трудной задачей. Замещение дефекта с использованием 1 лос-

кута, состоящего из нескольких компонентов кожных островков, мышц и ряда сегментов кости, усложняет операцию. Также затруднительна и реконструкция дефекта нижнеглазничной стенки, при котором глазное яблоко сохранно.

Виды используемых реваскуляризированных лоскутов

Реваскуляризированные мягкотканые лоскуты. Выбор аутологичной ткани зависит от состояния сосудов донорского участка, объема резекции, податливости тканей, а также размера и длины сосудистой ножки. Поскольку лучевой лоскут предплечья удовлетворяет многим из этих критериев, он обычно используется для реконструкции небольших дефектов верхней челюсти и орбиты. Для замещения таких дефектов успешно применяют и другие реваскуляризированные лоскуты: из прямой мышцы живота, передней зубчатой мышцы и наружной поверхности плеча [15, 16].

Дефекты верхней челюсти большого объема с экзентерацией орбиты или без нее (классов III, IV по классификации J.S. Braun и R.J. Shaw (2010) или типов 3b и 4 по классификации P.G. Cordeiro и E. Santamaria) требуют реконструкции большого объема. Обычно в таких случаях необходима множественная реконструкция кожных площадок для восполнения внешних дефектов кожи [17]. Такие дефекты могут быть замещены с помощью лоскута, содержащего только мышцы, например прямую мышцу живота, широчайшую мышцу спины [18, 19] или латеральную широкую мышцу бедра. В этом случае реваскуляризированная

фасция/мышца располагается интраорально или интраназально и в конечном счете эпителизируется. Однако, в отличие от кожно-костных лоскутов, кожно-мышечные лоскуты большого объема нуждаются в усиленной опоре, отсутствие которой влечет за собой птоз лоскута мягких тканей, что приводит к диплопии. Описаны несколько способов хирургической коррекции данного осложнения [20, 21].

Таким образом, реконструкция с использованием только мягких тканей может быть показана в 2 случаях: либо при дефектах верхней челюсти от малого до среднего с сохраненным зубным рядом для поддержания лоскута (дефекты классов I, Pa–b по классификации J.S. Braun и R.J. Shaw (2010) или дефекты типа 2 по классификации P.G. Cordeiro и E. Santamaria), либо при обширных дефектах у пациентов с относительно плохим онкологическим прогнозом (классов IV, Va–d по классификации J.S. Braun и R.J. Shaw (2010) или типа 3b по классификации P.G. Cordeiro и E. Santamaria).

Реваскуляризированные лоскуты с включением костных тканей. Реконструкция костных структур должна рассматриваться при средних и крупных дефектах, наличии хорошего онкологического прогноза, когда приоритетом является восстановление контура средней зоны лица и орбитальной поддержки.

Для реконструкции костей и мягких тканей средней зоны лица и орбиты наиболее часто используются такие композитные свободные лоскуты, как кожно-костно-лучевой лоскут предплечья (OCRF), лоскуты с включением малоберцовой кости, из гребня подвздошной кости и лопаточный лоскут. Перед реконструкцией необходимо определить количество кожи, мягких и костных тканей, которые предстоит восполнить. При планировании реконструкции следует учитывать толщину кожи, мышц и подкожно-жировой клетчатки, объем доступной ткани, прочность и толщину кости, а также степень травматизации донорского участка.

Свободный кожно-костно-лучевой лоскут предплечья — это надежный лоскут, который легко получить при одновременном доступе двумя командами. Он имеет тонкую кость, универсальную кожную площадку и длинную ножку [22]. Для реконструкции альвеолярной дуги кость может располагаться горизонтально [23], для реконструкции скуловерхнечелюстного контрфорса — наклонно, для восстановления нижнего края орбиты необходима остеотомия лоскута [24].

Кожный фрагмент лопаточного лоскута можно сориентировать для устранения дефекта слизистой оболочки полости рта или ротировать вверх, чтобы покрыть среднюю зону лица или заполнить кожный дефект в околоносовой и параорбитальной областях. Пациенты, перенесшие нижнюю субтотальную максиллэктомию с сохранением подглазничного края, которым требуется внутриротовая выстилка, с небольшими костными дефектами (класса Pa–b по класси-

фикации J.S. Braun и R.J. Shaw (2010) или типа 2 по классификации P.G. Cordeiro и E. Santamaria), являются лучшими кандидатами для использования этого типа лоскута. Неспособность адекватно реконструировать нижнюю стенку глазницы может привести к значительному послеоперационному гипопфтальму, который очень трудно исправить вторично, особенно после адьювантной лучевой терапии.

Лоскут с включением малоберцовой кости обладает отличным костным составом и мягкой, податливой кожной площадкой и может применяться при дефектах средней зоны лица и орбиты, особенно тех, которые пересекают среднюю линию неба. У этого лоскута надежная длинная ножка с хорошим диаметром сосудов. Остеоинтегрированные зубные имплантаты можно использовать интраоперационно или отсроченно [25]. Для реконструкции неба, передней верхней стенки и подглазничного края требуются множественные остеотомии под большим углом. Ориентация кожной площадки также может быть проблематичной [26]. К сожалению, при замещении большого дефекта косметические результаты могут быть неудовлетворительными [27]. По этой причине лучшими кандидатами для применения лоскута малоберцовой кости являются те пациенты, у которых нижняя максиллэктомию не включает нижний край орбиты, распространяется по средней линии и требует наличия остеоинтегрированных зубных имплантатов для оральной реабилитации (дефекты класса 2a–d по классификации J.S. Braun и R.J. Shaw (2010) или типа 2 по классификации P.G. Cordeiro и E. Santamaria).

Свободный лоскут с включением гребня подвздошной кости и внутренней косой мышцы живота, с сосудистой ножкой из глубокой огибающей подвздошной артерии обеспечивает полную реконструкцию верхней челюсти. Костный фрагмент лоскута может использоваться для восстановления альвеолярной, скуловой дуги и подглазничного края, а мышца применяется для облитерации пазух, ороназального разобщения и интраназальной выстилки [28]. Однако этот лоскут имеет избыточный объем, ограниченную смещаемость мягких тканей по отношению к кости, короткую сосудистую ножку, а его забор вызывает значительную травматизацию донорского участка [26]. Таким образом, пациенты, перенесшие тотальную максиллэктомию с резекцией нижнеглазничной стенки орбиты или без нее, но с сохранением структур орбиты (класс IIIa–d по классификации J.S. Braun и R.J. Shaw (2010) или тип 3a по классификации P.G. Cordeiro и E. Santamaria), имеют показания для применения этого лоскута, но его использование нецелесообразно.

Для реконструкции средней зоны лица и орбиты применяют также лоскут с включением угла лопатки. Лопаточный лоскут обеспечивает, пожалуй, наибольшую гибкость при замещении дефектов [29]. Замена

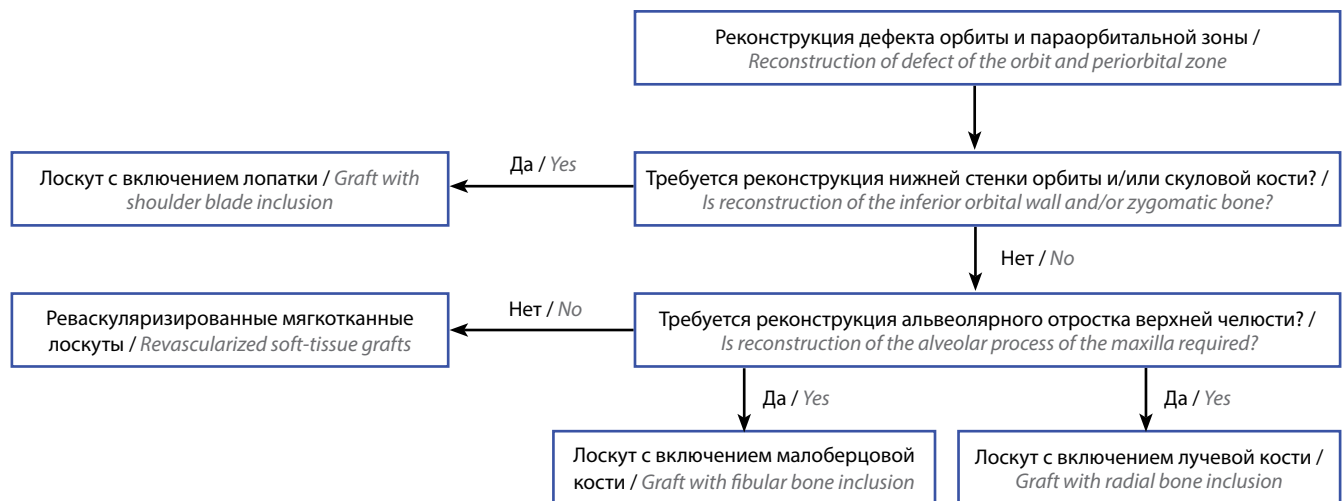


Рис. 4. Алгоритм выбора метода реконструкции

Fig. 4. Algorithm of selection of reconstruction technique

альвеолярной дуги снизу латеральным краем лопатки (кровооснабжаемым огибающей лопаточной артерией) и дна и края глазницы углом лопатки (обеспечиваемой угловой ветвью торакодорсальной артерии) хорошо подходит для этой реконструкции. Все компоненты лоскута могут вращаться независимо друг от друга и облегчать его установку, однако забор аутоотрансплантата не может происходить одновременно с экстирпацией и требует сложной укладки пациента на стол. Больные, перенесшие тотальную максиллэктомию с резекцией нижнеглазничной стенки, сохранением структур орбиты (с дефектами класса IIIa–d по классификации J.S. Braun и R.J. Shaw (2010) или типа 3a по классификации P.G. Cordeiro и E. Santamaria), являются лучшими кандидатами для использования этого лоскута.

Упрощенный алгоритм выбора метода реконструкции орбиты и параорбитальной зоны для пациентов

со злокачественным поражением данной зоны может строиться по схеме, представленной на рис. 4.

Заключение

Наиболее предпочтительным лоскутом для реконструкции нижнеглазничной стенки является лоскут с включением угла лопатки, для реконструкции альвеолярного края — с включением малоберцовой или лучевой кости. Независимо от метода, используемого для замещения дефекта, адекватная замена костной составляющей орбиты имеет решающее значение для предотвращения таких нежелательных функциональных последствий, как диплопия, экзофтальм и энофтальм. Также для сохранения адекватного качества жизни пациентов очень важно получить приемлемые косметические результаты, не прибегая к повторным корригирующим вмешательствам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Disa J.J., Liew S., Cordeiro P.G. Soft-tissue reconstruction of the face using the folded/multiple skin island radial forearm free flap. *Ann Plast Surg* 2001;47(6):612–9. DOI: 10.1097/0000637-200112000-00006.
- Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.)].
- Енгибарян М.А. Метастатическое поражение органа зрения при злокачественных опухолях различных локализаций. *Сибирский онкологический журнал* 2009. Приложение 1. Доступно по: https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2009_Pri1_66.pdf. [Yengibaryan M.A. Metastatic lesion of the visual organ in malignant tumors of various localizations. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2009. Appendix 1. Available at: https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2009_Pri1_66.pdf. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации «Злокачественные опухоли век и конъюнктивы». Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». 2017. Доступно по: https://oofd72.ru/upload/documents/Razrab-2-Zlokachestvennye-opuholi-vek-i-konyunktivy_-210517_KLIN_REKOM_ZLOKACHESTVENNYE_OPUHOLI_VEK_I_KONYUNKTIVY.pdf. [Clinical recommendations “Malignant tumors of the eyelids and conjunctiva”. All-Russian public organization “Association of Ophthalmologists”. 2017. Available at: https://oofd72.ru/upload/documents/Razrab-2-Zlokachestvennye-opuholi-vek-i-konyunktivy_-210517_KLIN_REKOM_ZLOKACHESTVENNYE_OPUHOLI_VEK_I_KONYUNKTIVY.pdf. (In Russ.)].

5. Клинические рекомендации «Рак полости носа и придаточных пазух». Ассоциация онкологов России, Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи, Российское общество клинической онкологии. 2018. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_polosti_nosa.pdf. [Clinical recommendations "Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses". Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors, Russian Society of Clinical Oncology. 2018. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_polosti_nosa.pdf. (In Russ.)].]
6. Brown J.S., Shaw R.J. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol* 2010;11(10):1001–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70113-3.
7. Cordeiro P.G., Santamaria E. A classification system and algorithm for reconstruction of maxillectomy and midfacial defects. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(07):2331–46, discussion 2347–2348. DOI: 10.1097/00006534-200006000-00004.
8. Cordeiro P.G., Chen C.M. A 15-year review of midface reconstruction after total and subtotal maxillectomy: part I. Algorithm and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(1):124–36. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318221dca4.
9. Neligan P.C., Lipa J.E. Reconstruction of the midface. In: *Procedures in Reconstructive Surgery*. Ed. by G.R.D. Evans, C.E. Butle. Philadelphia: Saunders, 2009. Pp. 139–152.
10. Taylor G.I., Corlett R.J., Ashton M.W. The evolution of free vascularized bone transfer: a 40-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(4):1292–1305. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002040.
11. Watanabe K., Takahashi N., Morihisa Y. et al. Maxillary reconstruction using chimeric flaps of the subscapular artery system without vein grafts and the novel usage of chimeric flaps. *J Reconstr Microsurg* 2013;29(9):601–6. DOI: 10.1055/s-0033-1354736.
12. Peng X., Mao C., Yu G.Y. et al. Maxillary reconstruction with the free fibula flap. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(6):1562–9. DOI: 10.1097/01.prs.0000160691.63029.74.
13. Iyer S., Thankappan K. Maxillary reconstruction: current concepts and controversies. *Indian J Plast Surg* 2014;47(1):8–19. DOI: 10.4103/0970-0358.129618.
14. Andrades P., Militsakh O., Hanasono M.M. et al. Current strategies in reconstruction of maxillectomy defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(8):806–12. DOI: 10.1001/archoto.2011.132.
15. Rosenthal E., Carroll W., Dobbs M. et al. Simplifying head and neck microvascular reconstruction. *Head Neck* 2004;26(11):930–6. DOI: 10.1002/hed.20076.
16. Brown J.S., Jones D.C., Summerwill A. et al. Vascularized iliac crest with internal oblique muscle for immediate reconstruction after maxillectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(3):183–90. DOI: 10.1054/bjom.2001.0774.
17. Sakuraba M., Kimata Y., Ota Y. et al. Simple maxillary reconstruction using free tissue transfer and prostheses. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(2):594–8. DOI: 10.1097/01.PRS.0000041941.98504.B6.
18. De Boer M.F., McCormick L.K., Pruyn J.F. et al. Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(3):427–36. DOI: 10.1016/S0194-5998(99)70287-1.
19. Triana R.J., Uglesic V., Virag M. et al. Microvascular free flap reconstructive options in patients with partial and total maxillectomy defects. *Arch Facial Plast Surg* 2000;2(2):91–101. DOI: 10.1001/archfaci.2.2.91.
20. Sullivan M., Gaebler C., Beukelman D. et al. Impact of palatal prosthodontic intervention on communication performance of patients' maxillectomy defects: a multilevel outcome study. *Head Neck* 2002;24(6):530–8. DOI: 10.1002/hed.10095.
21. Triana R.J., Uglesic V., Virag M. et al. Microvascular free flap reconstructive options in patients with partial and total maxillectomy defects. *Arch Facial Plast Surg* 2000;2(2):91–101. DOI: 10.1001/archfaci.2.2.91.
22. Chepeha D.B., Moyer J.S., Bradford C.R. et al. Osseocutaneous radial forearm free tissue transfer for repair of complex midfacial defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131(6):513–7. DOI: 10.1001/archotol.131.6.513.
23. Cordeiro P.G., Bacilius N., Schantz S., Spiro R. The radial forearm osteocutaneous "sandwich" free flap for reconstruction of the bilateral subtotal maxillectomy defect. *Ann Plast Surg* 1998;40(4):397–402. DOI: 10.1097/0000637-199804000-00013.
24. Andrades P., Rosenthal E.L., Carroll W.R. et al. Zygomatic-maxillary buttress reconstruction of midface defects with the osteocutaneous radial forearm free flap. *Head Neck* 2008;30(10):1295–302. DOI: 10.1002/hed.20874.
25. Virgin F.W., Iseli T.A., Iseli C.E. et al. Functional outcomes of fibula and osteocutaneous forearm free flap reconstruction for segmental mandibular defects. *Laryngoscope* 2010;120(4):663–7. DOI: 10.1002/lary.20791.
26. Futran N.D., Mendez E. Developments in reconstruction of midface and maxilla. *Lancet Oncol* 2006;7(3):249–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70616-7.
27. Futran N.D., Wadsworth J.T., Villaret D., Farwell D.G. Midface reconstruction with the fibula free flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(2):161–6. DOI: 10.1001/archotol.128.2.16.
28. Genden E.M., Wallace D., Buchbinder D. et al. Iliac crest internal oblique osteomusculocutaneous free flap reconstruction of the postablative palatomaxillary defect. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(7):854–61.
29. Bidros R.S., Metzinger S.E., Guerra A.B. The thoracodorsal artery perforator-scapular osteocutaneous (TDAP-SOC) flap for reconstruction of palatal and maxillary defects. *Ann Plast Surg* 2005;54(1):59–65. DOI: 10.1097/01.sap.0000139561.64564.d7.

Вклад авторов

Т.Р. Андреев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ полученных данных;

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

В.З. Доброхотова: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

T.R. Andreev: review of publications on the topic of the article, article writing, analysis of the data obtained;

A.M. Mudunov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;

V.Z. Dobrokhotova: analysis of the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Р. Андреев / T.R. Andreev: <https://orcid.org/0000-0001-6379-9508>

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

В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>

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: 08.02.2022. **Принята к публикации:** 28.02.2022.

Article submitted: 08.02.2022. **Accepted for publication:** 28.02.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-123-131



Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{18}F -холином при солитарных фиброзных опухолях оболочек головного мозга: краткий обзор литературы и клинические случаи

А.А. Оджарова, А.И. Пронин, Т.Г. Гаспарян, З.Х. Камолова

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

Контакты: Замира Хусейнзода Камолова kam.zamira@gmail.com

Солитарные фиброзные опухоли оболочек головного мозга – это редкие злокачественные образования, которые могут метастазировать вне центральной нервной системы, что значительно сокращает продолжительность жизни пациентов. При этом метастазы иногда появляются в отдаленные сроки после радикального лечения первичной интракраниальной опухоли. Проведен анализ результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{18}F -холином у 2 пациентов с различной дифференцировкой солитарных фиброзных опухолей. Представленные клинические случаи демонстрируют, что клинико-морфологические варианты данной патологии различаются по агрессивности и клиническому течению.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, солитарная фиброзная опухоль, ^{18}F -холин, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

Для цитирования: Оджарова А.А., Пронин А.И., Гаспарян Т.Г., Камолова З.Х. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{18}F -холином при солитарных фиброзных опухолях оболочек головного мозга: краткий обзор литературы и клинические случаи. Опухоли головы и шеи 2022; 12(2):123–31. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-123-131

Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{18}F -choline in meningeal solitary fibrous tumors: short literature review sample and clinical cases

A.A. Odzharova, A.I. Pronin, T.G. Gasparyan, Z.Kh. Kamolova

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

Contacts: Zamira Huseynzoda Kamolova kam.zamira@gmail.com

Solitary fibrous tumors of the cerebral membranes are rare brain tumors. Meningeal solitary fibrous tumors often metastasize outside the central nervous system, which significantly reduces the life expectancy of patients, while metastases can appear in a distant period after radical treatment of the primary intracranial tumor. The results of positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{18}F -choline in 2 patients with different differentiation of solitary fibrous tumors were analyzed. The presented clinical cases demonstrate that clinical morphological variants of solitary fibrous tumors differ in aggressiveness and clinical course of the disease.

Key words: positron emission tomography combined, solitary fibrous tumor, hepatocellular carcinoma, ^{18}F -choline, ^{18}F -fluorodeoxyglucose

For citation: Odzharova A.A., Pronin A.I., Gasparian T.G., Kamolova Z.Kh. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -FDG and ^{18}F -choline in meningeal solitary fibrous tumors: short literature review sample and clinical cases. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(2):123–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-123-131

Введение

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) представляет собой мезенхимальное (мягкотканное) новообразование сосудистого генеза, которое развивается из перицитов Циммермана (клеток, окружающих капилляры) и может появиться в любом месте [1]. Ранее данная патология классифицировалась как гемангиоперицитомы. В последней международной классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения (2016) она относится к группе СФО мезенхимального происхождения [2].

Окончательный диагноз СФО устанавливается после иммуногистохимического исследования операционного материала. Для прогностических целей рекомендуется учитывать особенности ангиоархитектоники опухоли. Также важно учитывать критерий G (Grade) — степень морфологической злокачественности новообразования. Существуют несколько распространенных схем определения данного критерия: скандинавская система SSG (Scandinavian Sarcoma Group), американская система NCI (National Cancer Institute) и наиболее часто используемая в клинической практике французская система FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) [3, 4].

Солитарная фиброзная опухоль встречается у пациентов любого возраста, в том числе у детей, независимо от пола. Как правило, она имеет доброкачественное течение, однако может рецидивировать через несколько лет или, несмотря на видимую зрелость составляющих ее клеток, давать метастазы. В связи с этим СФО следует рассматривать как потенциально злокачественную опухоль [5].

Чаще всего опухоль развивается в скелетных мышцах нижних конечностей (до 35 % случаев всех СФО), забрюшинном пространстве (до 25 % случаев). В 10 % случаев она может локализоваться в области шеи и головы. F.M. Enzinger и B.H. Smith исследовали данные 106 пациентов с СФО и выявили, что около 16 % всех опухолей локализовались в области головы и шеи [6].

Менингеальные СФО являются редкими опухолями оболочек головного мозга, встречаются в 2–4 % случаев всех образований оболочек мозга и составляют менее 1 % всех опухолей ЦНС [7]. В отличие от других менингеальных опухолей, СФО клинически характеризуется более коротким интервалом между начальными симптомами и постановкой диагноза (в среднем — 1–2 года). Менингеальные СФО часто метастазируют вне ЦНС, что значительно сокращает продолжитель-

ность жизни пациентов. Наиболее часто поражаются кости, легкие и печень. При этом метастазы могут появляться в отдаленные сроки после радикального лечения первичной интракраниальной опухоли [8].

Стандартным методом лечения СФО головного мозга является хирургическое вмешательство. При рецидивных и метастатических опухолях применяют различные терапевтические инструменты онкологии: лучевую терапию во всех модальностях, химиотерапию и таргетную терапию [9].

Диагностика солитарных фиброзных опухолей

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики интракраниальных опухолей считается магнитно-резонансная томография (МРТ). Она позволяет выявить локализацию опухоли, ее взаимоотношение с окружающими анатомическими структурами, в том числе с сосудами. Различные методики МР-нейровизуализации и применение контрастного усиления предоставляют важную дополнительную информацию о возможных молекулярных изменениях внутри опухоли, а отсутствие лучевой нагрузки позволяет использовать МРТ для дальнейшего многократного мониторинга [10–12].

Еще одним методом, использующимся при мультимодальном подходе к диагностике первичных опухолей головного мозга, является перфузионная компьютерная томография (ПКТ). Она успешно применяется в клинической практике у пациентов с различной патологией головного мозга и позволяет получать качественные данные, которые имеют большое диагностическое и прогностическое значение для ряда заболеваний головного мозга, а также помогают принять правильные клинические решения [13].

В настоящее время в нейрорадиологии большое внимание уделяется использованию методов ядерной медицины, благодаря которым можно изучать важнейшие биохимические процессы, лежащие в основе патогенеза опухолевого роста. Применение различных радиофармацевтических препаратов (РФП) дает возможность получать информацию о метаболизме глюкозы, транспорте различных аминокислот, жирных кислот, синтезе ДНК, мозговом кровотоке, пролиферации клеток, степени их гипоксии, метаболизме дофамина, ацетилхолина и других нейромедиаторов [14].

Наиболее распространенным РФП, используемым при проведении позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), в онкологии является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ).

Данный препарат показал наибольшую эффективность при визуализации различных опухолей. Однако при интракраниальных опухолях ^{18}F -ФДГ не нашла широкого применения вследствие интенсивного физиологического накопления в головном мозге. В связи с этим при опухолях головного мозга чаще всего используют другие РФП [15, 16].

Одним из РФП, имеющим высокую диагностическую эффективность, является холин, меченный ^{11}C или ^{18}F . ^{18}F -фторхолин представляет собой меченый аналог холина и практически повторяет метаболичес-

кий путь последнего в организме. В основе активного накопления меченого холина в опухолевых клетках лежат высокий уровень транспорта холина в клетку посредством холинтрансфераз, а также высокие экспрессия и активность холинкиназы, с помощью которой происходит фосфорилирование холина и его дальнейшее превращение в фосфатидилхолин [17, 18], необходимый для формирования мембран клеток. В целом механизм накопления этого РФП в опухолях связан с высокой скоростью пролиферации и митотической активности злокачественных клеток. При ПЭТ-КТ

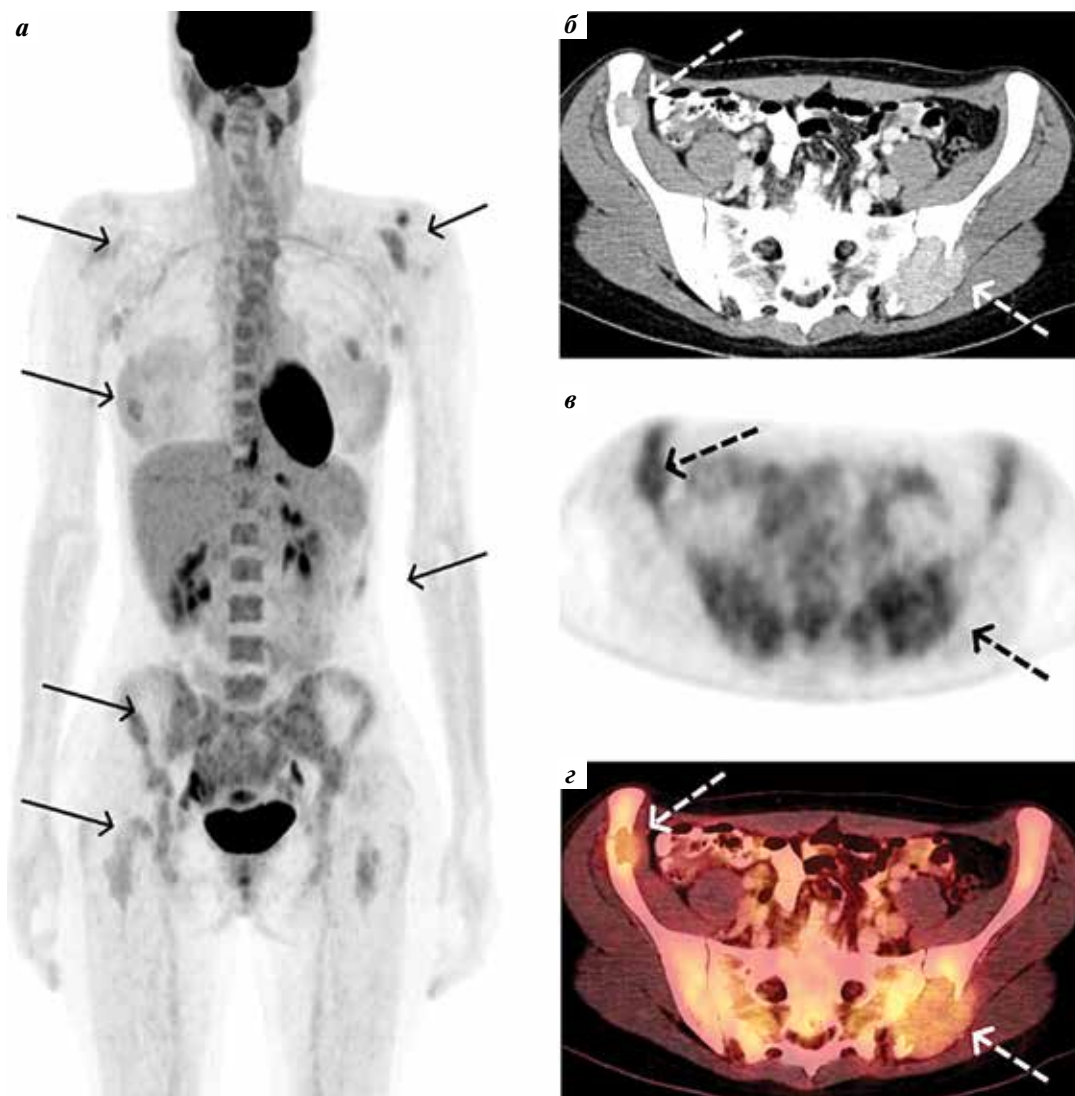


Рис 1. Пациентка О., 24 лет. Анапластическая солитарная фиброзная опухоль GIII (по классификации FNCLCC). Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. На MIP-проекции ПЭТ (а) определяются очаги патологического накопления с невысокой метаболической активностью радиофармацевтического препарата (указаны стрелками), на аксиальных срезах КТ (б), ПЭТ (в) и ПЭТ-КТ (г) отмечаются наиболее крупные очаги деструкции в костях таза (указаны пунктирными стрелками)

Fig. 1. Female patient O., 24 years. Solitary anaplastic fibrous tumor, GIII (per the FNCLCC classification). Positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) of the whole body with ^{18}F -fluorodeoxyglucose. PET MIP projection (a) shows areas of pathological accumulation with low metabolic activity of the radiopharmaceutical agent (arrows); CT (b), PET (c) and PET/CT (d) axial sections show the largest destruction areas in the pelvic bones (dashed arrows)

головного мозга ^{18}F -холин имеет несомненное преимущество — он практически не пересекает неизменный гематоэнцефалический барьер, демонстрируя низкий уровень накопления в сером и белом веществе головного мозга. Эти свойства позволяют достичь высокого соотношения опухоль/нормальная ткань и, соответственно, обеспечивают четкую визуализацию интракраниальных опухолей.

Как известно, морфологически СФО характеризуется тем, что в ней наряду с образованием опухолевых кровеносных сосудов происходит пролиферация периваскулярных клеток, которые формируют особые структуры в виде муфт и клубков. Это приводит к увеличению общей поверхности опухолевой клетки. В свою очередь, увеличение количества компонентов клеточной мембраны приводит к повышению потребления холина, что и обуславливает высокий уровень накопления с ^{18}F -холина в СФО.

Клинические случаи

Представляем клинические наблюдения диагностической эффективности ПЭТ-КТ с ^{18}F -холином у пациентов с СФО оболочек головного мозга.

Клинический случай 1

Пациентка О., 24 лет, диагноз «анapластическая СФО GIII (по классификации FNCLCC) оболочек левой височной области». Были проведены хирургическое лечение (частичное удаление опухоли) и дистанционная лучевая терапия на ложе и остаточную опухоль. При контрольном обследовании через 6 мес выявлено прогрессирование заболевания: рецидив в левой височной области, метаста-

тическое поражение костей, патологический перелом позвонка L_3 с болевым синдромом. Была выполнена биопсия опухоли подвздошной кости слева, гистологически подтвержден метастаз анapластической СФО в кость. Далее пациентке проведена ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела для оценки распространенности заболевания (рис. 1, 2).

Для выявления местного рецидива проведена ПЭТ-КТ головного мозга с ^{18}F -холином (см. рис. 2). С учетом ранее полученных результатов ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ (низкая метаболическая активность опухолевых очагов) было принято решение провести ПЭТ-КТ с ^{18}F -холином в режиме «все тело» (рис. 3).

В ходе ПЭТ-КТ с ^{18}F -холином выявлены высокие уровни накопления РФП как в рецидивной опухоли оболочек левой височной области, так и в костных метастазах. По результатам ПЭТ-КТ принято решение о вертебропластике позвонка L_3 , начата противоопухолевая, таргетная терапия, а также выполнена стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «кибер-нож» на другие костные метастазы (позвонки C_6 , Th_6 , Th_7). Далее проведена вертебропластика позвонков Th_6 , Th_7 и в течение 5 мес продолжена таргетная терапия по прежней схеме.

При контрольном обследовании в диагностический алгоритм включена ПЭТ-КТ с ^{18}F -фторхолином для оценки эффективности терапии. В ходе исследования выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров и опухолевой активности костных метастазов (рис. 4).

Клинический случай 2

Пациент Г., 36 лет, диагноз «СФО правой височной области GI (по классификации FNCLCC)». Из анамнеза: в связи с нарастающими головными болями по месту

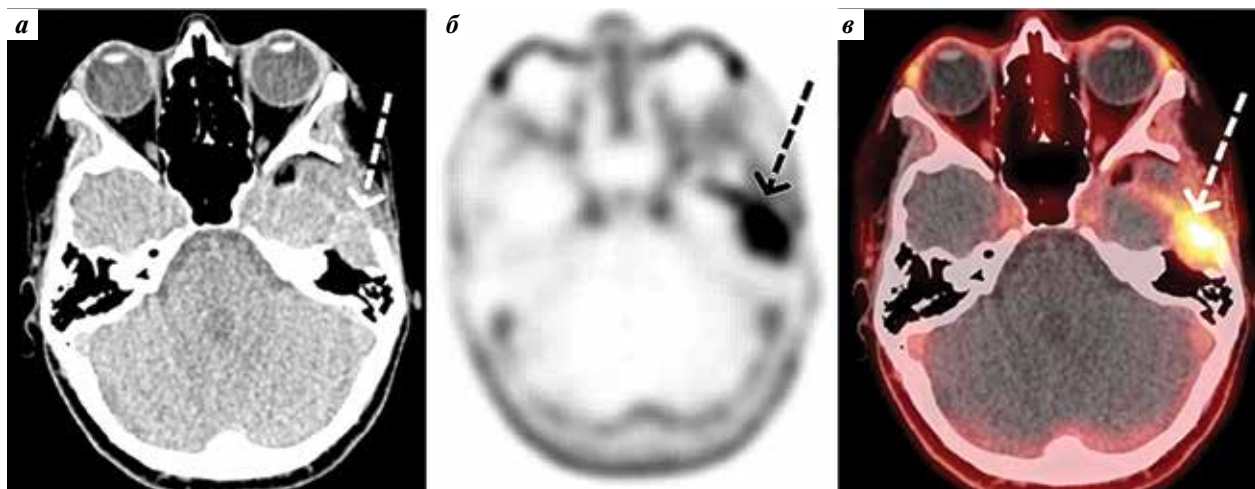


Рис. 2. Пациентка О., 24 лет. Анапластическая солитарная фиброзная опухоль GIII (по классификации FNCLCC). Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), головного мозга с ^{18}F -холином. На аксиальных срезах КТ (а) определяется рецидивное образование по оболочкам головного мозга слева, с интенсивным патологическим накоплением радиофармацевтического препарата при ПЭТ (б) и ПЭТ-КТ (в) (изменения указаны пунктирными стрелками)

Fig. 2. Female patient О., 24 years. Solitary anaplastic fibrous tumor, GIII (per the FNCLCC classification). Positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) of the brain with ^{18}F -choline. CT axial sections (a) show recurrent lesion in the cerebral dura on the left with intense pathological accumulation of the radiopharmaceutical agent on PET (б) and PET/CT (в) (dashed arrows)

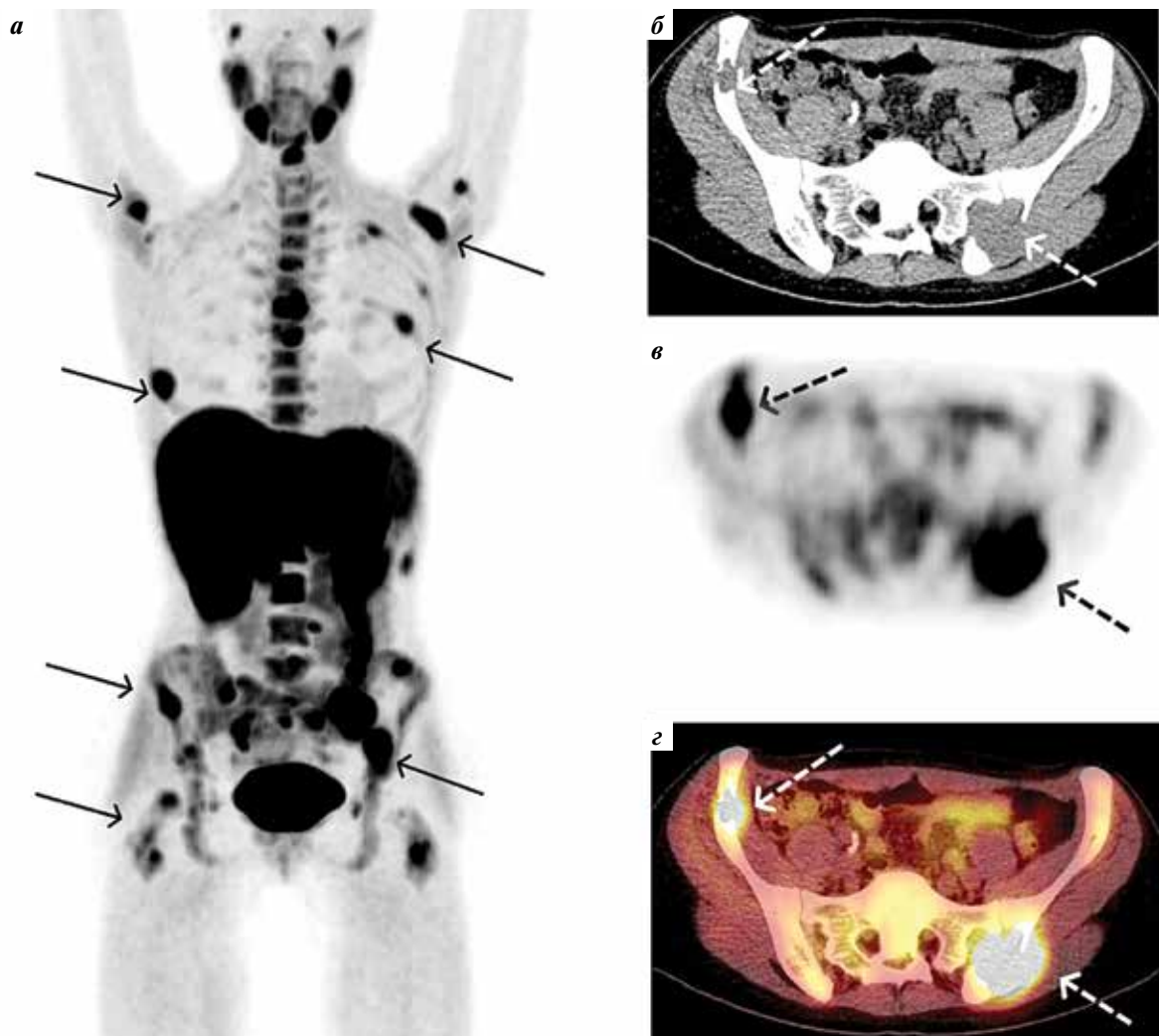


Рис. 3. Пациентка О., 24 лет. Анапластическая солитарная фиброзная опухоль GIII (по классификации FNCLCC). Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), всего тела с ^{18}F -холином. На MIP-проекции ПЭТ (а) определяются очаги патологического накопления с высокой фиксацией радиофармацевтического препарата (указаны стрелками), на аксиальных срезах КТ (б), ПЭТ (в) и ПЭТ-КТ (г) наблюдаются наиболее крупные очаги деструкции в костях таза (указаны пунктирными стрелками)

Fig. 3. Female patient O., 24 years. Solitary anaplastic fibrous tumor, GIII (per the FNCLCC classification). Positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) of the whole body with ^{18}F -choline. PET MIP projection (a) shows areas of pathological accumulation with high fixation of the radiopharmaceutical agent (arrows); CT (б), PET (в) and PET-CT (г) axial sections show the largest destruction areas in the pelvic bones (dashed arrows)

жительства больному проведена МРТ головного мозга, в ходе которой в правой височной области выявлено объемное образование размерами до 54×71 мм с признаками объемного воздействия на височный рог правого бокового, III желудочек и правую ножку мозга со смещением срединных структур справа налево до 7 мм. В рамках онкологического поиска для исключения метастатической природы образования выполнена ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. По ее данным опухолевой ткани с гиперметаболической активностью РФЛП экстракраниально не обнаружено, а в образовании правой височной области выявлена зона гипометаболизма (рис. 5).

Дополнительно была проведена ПКТ опухоли, в ходе которой выявлено увеличение объема мозгового кровотока

(cerebral blood volume, CBV), а также определены среднее время транзита крови (mean transit time, MTT) и сосудистая проницаемость (flow extraction product, FEP) в сочетании с умеренным повышением объемной скорости кровотока (cerebral blood flow, CBF) (рис. 6).

С учетом результатов ПКТ для исключения СФО проведена дополнительная ПЭТ-КТ с ^{18}F -холином. Выявлена высокая активность ^{18}F -холина в интракраниальном образовании в правой теменно-височной области (рис. 7).

Проведено хирургическое лечение — удаление опухоли *en-bloc*. Гистологические и иммуноморфологические признаки новообразования соответствуют СФО мягкой мозговой оболочки GI (по классификации FNCLCC).

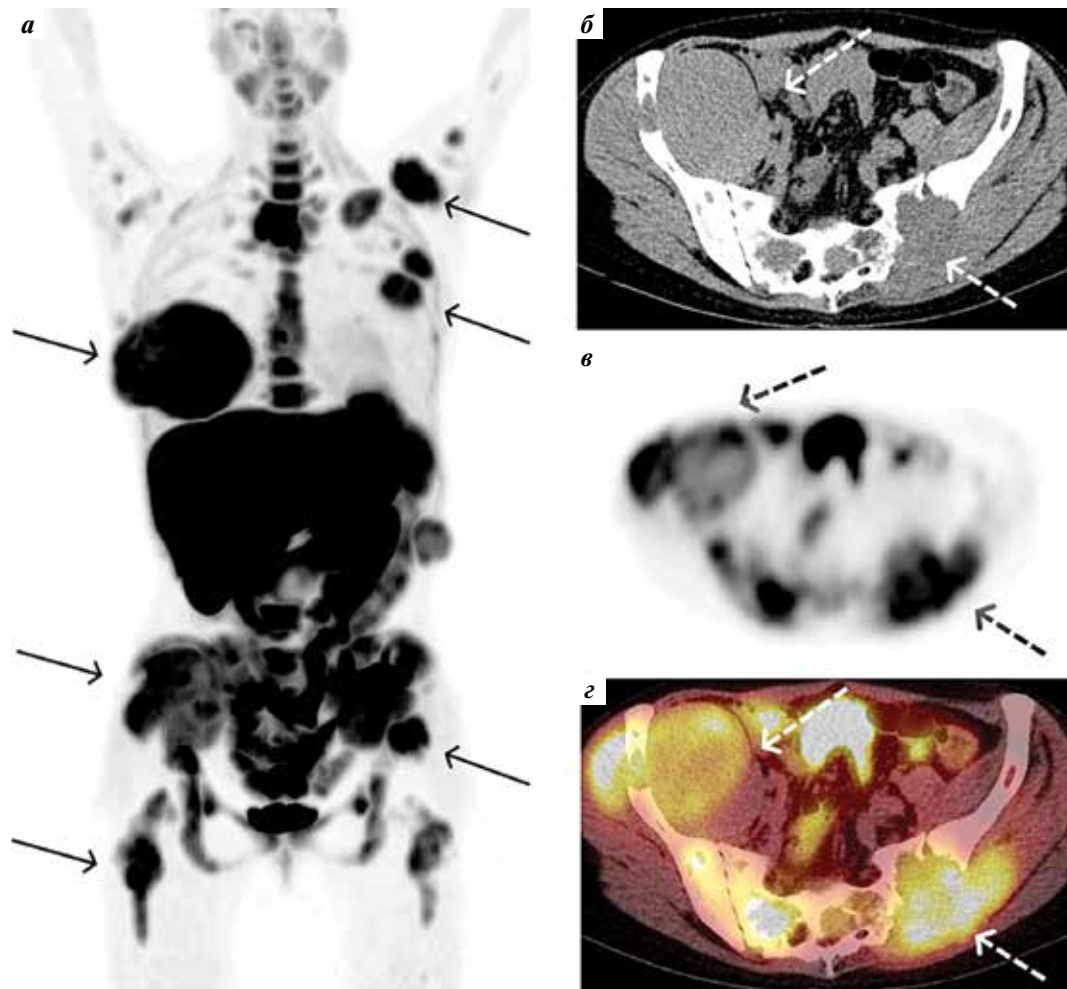


Рис. 4. Пациентка О., 24 лет. Анапластическая солитарная фиброзная опухоль GIII (по классификации FNCLCC). Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), всего тела с ^{18}F -холином в динамике. Определяется увеличение размеров и активности радиофармацевтического препарата (РФП) во всех метастазах. На MIP-проекции ПЭТ (а) визуализируются очаги патологического накопления с высокой активностью РФП (указаны стрелками), на аксиальных срезах КТ (б), ПЭТ (в) и ПЭТ-КТ (г) отмечаются наиболее крупные очаги деструкции в костях таза (указаны пунктирными стрелками)

Fig. 4. Female patient O., 24 years. Solitary anaplastic fibrous tumor, GIII (per the FNCLCC classification). Dynamic positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) of the whole body with ^{18}F -choline. Increased size and activity of the radiopharmaceutical agent (RPA) in all metastases is observed. PET MIP projection (a) shows areas of pathological accumulation with high activity of the RFA (arrows); CT (б), PET (в) and PET-CT (г) axial sections show the largest destruction areas in the pelvic bones (dashed arrows)

Представленные клинические случаи демонстрируют высокую диагностическую ценность ^{18}F -холина при СФО оболочек головного мозга (первичная опухоль, рецидив, метастазы).

Заключение

При делении СФО на доброкачественные, промежуточные и злокачественные основополагающее значение имеет иммуногистохимическое исследование опухоли с определением количества митозов в опухолевых клетках. Современная система FNCLCC построена на принципе качественно-полуколичественного анализа 3 гистологических параметров опухолевой ткани (дифференцировка, митотическая активность

и некроз) по 3-балльной шкале. Сумма балльных оценок соответствует одному из 3 уровней системы: GI, GII, GIII. Прогноз различен, зависит от степени злокачественности СФО и напрямую связан с оценкой местной и отдаленной распространенности. У пациентов с доброкачественными СФО после радикального удаления опухоли возможна пожизненная ремиссия. У больных с пограничными СФО часто наблюдаются местные рецидивы.

Пациенты со злокачественными СФО имеют неблагоприятный прогноз. С учетом высокого риска развития поздних рецидивов и метастазов больные с данной патологией всех типов нуждаются в пожизненном наблюдении онколога и регулярном обследовании.

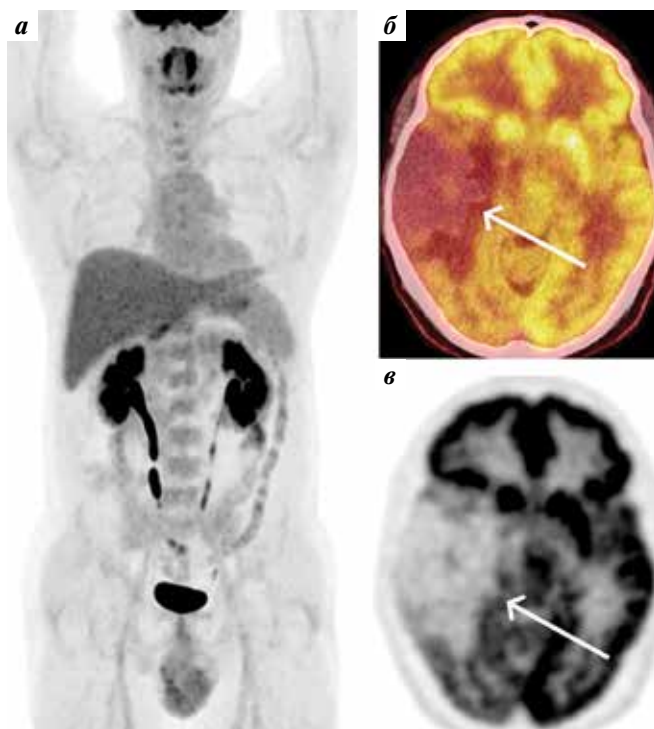


Рис. 5. Пациент Г., 36 лет. Солитарная фиброзная опухоль правой височной области. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. На MIP-проекции ПЭТ (а) экстракраниальные очаги патологического накопления радиофармацевтического препарата не определяются. На аксиальных срезах ПЭТ-КТ (б) и ПЭТ (в) в зоне образования визуализируется гипометаболический участок (указан стрелками)

Fig. 5. Male patient G., 36 years. Solitary fibrous tumor in the right temporal area. Positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) of the whole body with ^{18}F -fluorodeoxyglucose. PET MIP projection (a) shows no extracranial areas of accumulation of the radiopharmaceutical agent. PET-CT (b) and PET (c) axial sections in the tumor area show a hypometabolic area (arrows)

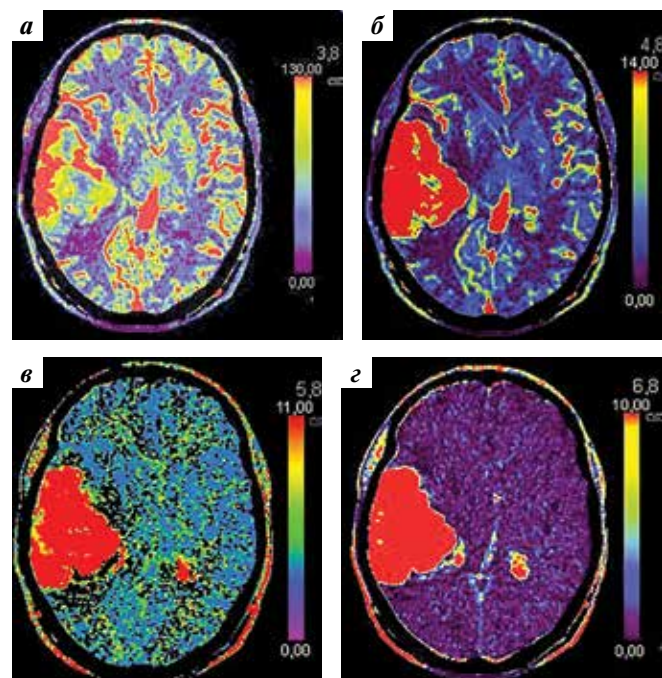


Рис. 6. Пациент Г., 36 лет. Солитарная фиброзная опухоль правой височной области. Перфузионная компьютерная томография головного мозга: а — объемная скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow, CBF); б — объем мозгового кровотока (cerebral blood volume, CBV); в — среднее время транзита крови (mean transit time, MTT); г — сосудистая проницаемость (flow extraction product, FEP). Отмечается выраженное повышение объема мозгового кровотока, определены среднее время транзита крови и увеличение сосудистой проницаемости в образовании правой височной области в сочетании с высокими значениями скорости мозгового кровотока

Fig. 6. Male patient G., 36 years. Solitary fibrous tumor in the right temporal area. Perfusion computed tomography of the brain: a — cerebral blood flow (CBF); б — cerebral blood volume (CBV); в — mean transit time (MTT); г — flow extraction product (FEP). Pronounced increase in cerebral blood volume is observed, mean transit time and increased vascular permeability were measured in conjunction with high values of cerebral blood flow

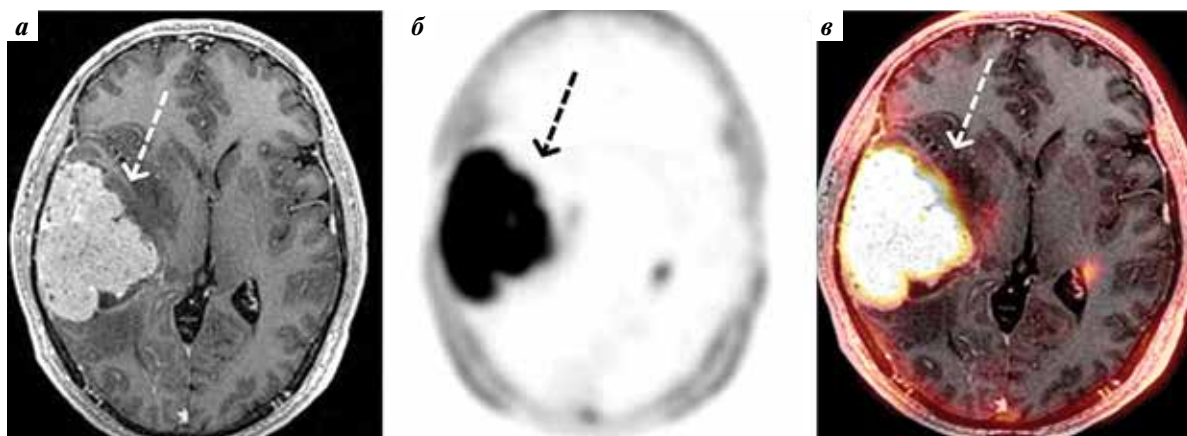


Рис. 7. Пациент Г., 36 лет. Солитарная фиброзная опухоль правой височной области. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), головного мозга с ^{18}F -холином. На аксиальных срезах КТ (а), ПЭТ (б) и ПЭТ-КТ (в) в зоне образования выявляется патологический очаг с интенсивным накоплением радиофармацевтического препарата (указан стрелками)

Fig. 7. Male patient G., 36 years. Solitary fibrous tumor in the right temporal area. Positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) of the brain with ^{18}F -choline. CT (a), PET (b) and PET/CT (c) axial sections in the tumor area show a pathological lesion with intense accumulation of the radiopharmaceutical agent (arrows)

Представленные клинические случаи демонстрируют, что клинко-морфологические варианты СФО различаются по агрессивности и клиническому течению. В частности, у пациентки О. опухоль соответствовала GIII, а у пациента Г. — GI. В описанных случаях СФО оболочек головного мозга ПЭТ-КТ с ^{18}F -холином имела высокую диагностическую эффективность, что подтверж-

дается результатами зарубежных пилотных исследований. По нашему мнению, необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск критериев злокачественности на основе количественных показателей данных ПЭТ-КТ с ^{18}F -холином на диагностическом этапе обследования пациентов с СФО оболочек головного мозга.

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

1. Stout A.P., Murray M.R. Hemangiopericytoma. A vascular tumor featuring Zimmerman's pericytes. *Ann Surg* 1942;116(1):26–33. DOI: 10.1097/0000658-194207000-00004.
2. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
3. Ouladan Sh., Trautmann M., Orouji E. et al. Differential diagnosis of solitary fibrous tumors: A study of 454 soft tissue tumors indicating the diagnostic value of nuclear STAT6 relocation and *ALDH1* expression combined with *in situ* proximity ligation assay. *Int J Oncol* 2015;46(6):2595–605. DOI: 10.3892/ijo.2015.2975.
4. Gold J.S., Antonescu C.R., Hajdu C. et al. Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer* 2002;15;94(4):1057–68. DOI: 10.1002/cncr.10328.
5. Bruzzone A., Varaldo M., Ferrarazzo C. et al. Solitary fibrous tumor. *Rare Tumors* 2010;2(4):e64. DOI: 10.4081/rt.2010.e64.
6. Enzinger F.M., Smith B.H. Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases. *Hum Pathol* 1976;7(1):61–82. DOI: 10.1016/s0046-8177(76)80006-8.
7. Cardoso B.B., Moreira D.P., de Assis Fernandes Tavares F. Management of patients with hemangiopericytoma: case report and literature review. *Am J Health Res* 2019;7(2):24–30. DOI: 10.11648/j.ajhr.20190702.12.
8. Hayenga H.N., Bishop A.J., Wardak Z. et al. Intraspinal dissemination and local recurrence of an intracranial hemangiopericytoma. *World Neurosurg* 2019;123:68–75. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.173.
9. Феденко А.А., Бохян А.Ю., Горбунова В.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. Рекомендации Восточно-Европейской группы по изучению сарком. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):296–305. [Fedenko A.A., Bokhyan A.Yu., Gorbunova V.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of soft tissue sarcomas. Recommendations of the Eastern European Sarcoma Study Group. *Malignant tumors* 2020;10(3s2-1):296–305. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-216-224.
10. Abd-Ellah M.K., Awad A.I., Ashraf A.M. et al. A review on brain tumor diagnosis from MRI images: practical implications, key achievements, and lessons learned. *Magn Reson Imaging* 2019;61:300–18. DOI: 10.1016/j.mri.2019.05.028.
11. Horská A., Barker P.B. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. *Neuroimaging Clin North Am* 2010;20(3):293–310. DOI: 10.1016/j.nic.2010.04.003.
12. Sawlani V., Patel M.D., Davies N. et al. Multiparametric MRI: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumourlike lesions. *Insights Imaging* 2020;11(89):19. DOI: 10.1186/s13244-020-00888-1.
13. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е. и др. Перфузионная КТ: исследование мозговой гемодинамики в норме. Медицинская визуализация 2007;3:8–14. [Pronin I.N., Fadeeva L.M., Zaharova N.E. et al. Perfusion CT: the study of cerebral hemodynamics is normal. *Medicinskaya vizualizaciya = Medical Imaging* 2007;3:8–14. (In Russ.)].
14. Lövblad K.-O., Bouchez L., Altrichter S. PET-CT in neuroradiology. *Clin Transl Neurosci* 2019;3(2):13. DOI: 10.1177/2514183X19868147.
15. Lasocki A., Hicks R.J. How we read: the combined use of MRI and novel PET tracers for the characterisation and treatment planning of masses in neuro-oncology. *Cancer Imaging* 2019;19:57. DOI: 10.1186/s40644-019-0241-5.
16. Albert N.L., Weller M., Suchorska B. et al. Response assessment in neuro-oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* 2016;18(9):1199–208. DOI: 10.1093/neuonc/now058.
17. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998;39(6):990–5.
18. Gibellini F., Smith T.K. The Kennedy pathway-*De novo* synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. *IUBMB Life* 2010;62(6):414–428. DOI: 10.1002/iub.337.

Вклад авторов

А.А. Оджарова: анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.И. Пронин: редактирование статьи;

Т.Г. Гаспарян: проведение хирургического лечения, редактирование статьи;

З.Х. Камолова: обзор научных публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

A.A. Odzharova: analysis of publications on the topic of the article, article writing;

A.I. Pronin: article editing;

T.G. Gasparyan: surgical treatment, article editing;

Z.Kh. Kamolova: review of scientific publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Оджарова / A.A. Odzharova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>

А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

Т.Г. Гаспарян / T.G. Gasparyan: <https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>

З.Х. Камолова / Z.Kh. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-4376-3978>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

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: 18.01.2022. **Принята к публикации:** 20.02.2022.

Article submitted: 18.01.2022. **Accepted for publication:** 20.02.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-132-138



Резолюция экспертного совета по теме «Клиническая практика лекарственной терапии рака щитовидной железы»

Resolution of the expert council on the topic "Clinical practice of drug therapy of thyroid cancer"

Сопредседатели:

И.С. Романов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»;

Л.Г. Жукова, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»

Участники:

Д.Г. Бельцевич, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;

Л.В. Болотина, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Е.В. Бородавина, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Е.Б. Васильева, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»;

Л.Ю. Владимирова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

П.А. Исаев, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

С.И. Кутукова, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

А.М. Мудунов, Клинический госпиталь «Лапино»;

М.Р. Мухамедов, ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;

З.А. Раджабова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

П.О. Румянцев, ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ»;

С.П. Шевченко, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1».

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой частой опухолью эндокринной системы, заболеваемость им составляет 7,7 новых случая в год на 100 тыс. населения, а распространенность за счет накопленного контингента – 125 больных на 100 тыс. населения [1]. В структуре заболеваемости 90 % приходится на дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ) – злокачественную опухоль, состоящую из фолликулярных клеток, сохраняющих признаки дифференцировки. Медулярный рак составляет 4–6 % случаев РЩЖ, происходит из С-клеток и является по своей природе нейроэндокринной опухолью [2, 3]. В рамках экспертного совета, проведенного в январе 2022 г. под председательством И.С. Романова и Л.Г. Жуковой, специалисты обсудили реальную клиническую практику назначения мультикиназных ингибиторов при РЩЖ, профиль их эффективности и безопасности, неудовлет-

воренные медицинские потребности в лечении пациентов с ДРЩЖ. Экспертный совет проведен при поддержке АО «Рош-Москва».

Лекарственная терапия дифференцированного рака щитовидной железы при резистентности к терапии радиоактивным йодом

«Золотым стандартом» лечения прогрессирующего метастатического ДРЩЖ является радиойодтерапия (РЙТ) (в случае накопления ^{131}I). Однако часть пациентов либо перестают отвечать на это лечение, либо уже изначально являются радиойодрефрактерными.

Для определения радиойодрефрактерности эксперты рекомендуют использовать критерии, опубликованные консенсусом специалистов в 2014 г. [4]. Дифференцированный рак ЩЖ следует считать рефрактерным

к терапии радиоактивным йодом при наличии 1 или нескольких признаков, в числе которых:

- наличие 1 (или более) очага, не накапливающего радиоактивный йод при условии адекватно выполненных РЙТ и постлечебной сцинтиграфии всего тела;
- прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне РЙТ активностью не менее 100 мКи, согласно системе Response evaluation criteria in solid tumours 1.1 (RECIST 1.1);
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода > 600 мКи.

Данные критерии не являются официально утвержденными Минздравом России, не включены в клинические рекомендации и носят рекомендательный характер. После установки факта радиоiodодрефрактерности не рекомендуется сразу назначать следующую линию терапии. Члены консультационного совета, а также большинство онкологов, радиологов и химиотерапевтов, работающих с данной категорией пациентов, склоняются к тому, что эти больные подлежат тщательному динамическому наблюдению.

Системная терапия при ДРЩЖ назначается только при неэффективности лечения радиоактивным йодом и доказанном прогрессировании заболевания. Отдельно эксперты отметили, что химиотерапия у радиоiodодрефрактерных пациентов является низкоэффективной и высокотоксичной [5] и на сегодняшний день не рекомендуется для данной категории больных [2].

При прогрессировании метастатического поражения у радиоiodодрефрактерных пациентов наиболее эффективным на данный момент методом лечения считается системная таргетная терапия мультикиназными ингибиторами. Препаратами выбора являются сорафениб и ленватиниб, зарегистрированные на территории РФ по результатам проведенных клинических исследований [2].

Сорафениб зарегистрирован по результатам исследования DECISION, в котором он продемонстрировал увеличение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 10,8 мес по сравнению с плацебо (5,8 мес) (отношение рисков (ОР) 0,587; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,454–0,758; $p < 0,0001$) [6]. Объективный ответ достигнут у 12,2 % пациентов, контроль заболевания – у 54,1 % [6].

Ленватиниб зарегистрирован по результатам исследования SELECT, в котором он показал еще более значимое преимущество в ВБП по сравнению с плацебо: 18,3 мес против 3,6 мес (ОР 0,21; 99 % ДИ 0,14–0,31; $p < 0,0001$) [7]. По частоте объективного ответа и частоте контроля над заболеванием этот препарат также более эффективен: у 64,8 % пациентов наблюдался объективный ответ на лечение, контроль над заболеванием достигнут у 87,7 % пациентов [7]. На сегодняш-

ний день именно ленватиниб рассматривается экспертами как препарат 1-й линии таргетной терапии для данной группы больных.

Очень важным моментом является то, что любой таргетный препарат обладает дозозависимой токсичностью, однако нежелательные явления (НЯ) часто ассоциированы с положительным эффектом. В ходе исследования сорафениба наиболее часто возникали такие НЯ III–IV степени тяжести, как ладонно-подошвенный синдром (20,3 % случаев), повышение артериального давления (9,7 % случаев) и гипокальциемия (9,2 % случаев) [6]. У ленватиниба совершенно иной спектр НЯ III–IV степени тяжести. К ним относятся артериальная гипертензия (41,8 % случаев), протеинурия (10,0 % случаев) и снижение массы тела (9,6 % случаев) [7]. Если пациент имеет тяжелую сердечно-сосудистую патологию, препарат не применяли или его назначали только пациентам, которые были хорошо скомпенсированы назначением сопутствующей терапии. В большинстве случаев НЯ управляемы и поддаются коррекции путем редукции дозы и подбора симптоматической терапии (в частности антигипертензивной). В исследованиях отмечена довольно высокая частота редукции дозы: 77,8 % для сорафениба и 78,5 % для ленватиниба [6, 7]. Отмена терапии в связи с развитием НЯ при применении сорафениба потребовалась в 18,8 % случаев, ленватиниба – в 14,2 % [6, 7].

Если на фоне лечения мультикиназными ингибиторами зарегистрировано прогрессирование заболевания по критериям RECIST 1.1, необходимо прекратить текущий режим, по возможности сменить линию таргетной терапии на 2-ю или последующую линию или рассмотреть возможность участия пациента в клинических исследованиях, если такие проводятся на территории России.

В сентябре 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) (США) одобрило кабозантиниб для применения у взрослых и детей с 12 лет и старше при прогрессирующем распространенном ДРЩЖ, рефрактерном к РЙТ. В исследовании COSMIC-311 медиана ВБП не была достигнута (ОР 0,22; 96 % ДИ 0,13–0,36; $p < 0,0001$), частота объективного ответа составила 15 % [8]. Наиболее частыми НЯ III–IV степени тяжести были ладонно-подошвенный синдром (10 % случаев), артериальная гипертензия (9 % случаев) и слабость (8 % случаев) [8]. Показание кабозантиниба при прогрессирующем распространенном ДРЩЖ не зарегистрировано в РФ. Возможно назначение кабозантиниба во 2-й и 3-й линиях по жизненным показаниям по решению онкологического консилиума.

Продолжаются клинические исследования комбинации дабрафениба с траметинибом при ДРЩЖ, рефрактерном к терапии радиоактивным йодом,

с мутациями *BRAF V600E*. На сегодняшний день это довольно эффективная комбинация, позволяющая вернуть пациентов к накоплению радиоактивного йода и добиться контроля над заболеванием в 90 % случаев [9].

Пралсетиниб и селперкатиниб представляют собой мощные селективные ингибиторы рецептора RET, которые демонстрируют эффективность при RET-индуцированных солидных опухолях, включая ДРЩЖ с перестройками гена *RET* [10–12]. Эксперты отметили, что, согласно зарегистрированным FDA показаниям, эти препараты предлагается использовать у детей с 12 лет, что является очень важной лечебной опцией для пациентов детского возраста [13, 14].

Лекарственная терапия медуллярного рака щитовидной железы

Медуллярный рак представляет собой редкий подтип злокачественных новообразований щитовидной железы, однако смертность при данном заболевании намного выше, чем при ДРЩЖ [3]. Около 20 % случаев медуллярного РЩЖ (МРЩЖ) обусловлены наследственным фактором и возникают в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, остальные 80 % случаев являются спорадическими. Согласно опубликованным данным, в нашей стране более чем у 50 % больных диагноз устанавливается на поздних стадиях. К этому моменту у 52 % больных уже имеются регионарные или отдаленные метастазы [15], что подчеркивает актуальность проблемы диссеминированного МРЩЖ.

Системная терапия распространенных форм МРЩЖ проводится с целью увеличения показателей выживаемости. В качестве препарата выбора рекомендован вандетаниб. При непереносимости или отсутствии эффективности он может быть заменен на кабозантиниб [3].

Вандетаниб зарегистрирован по результатам исследования ZETA, показавшего его преимущество в увеличении показателей ВБП по сравнению с плацебо (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,31–0,69; $p < 0,001$); медиана ВБП не достигнута и 19,3 мес соответственно. Расчетная (по модели Вейбулла) медиана ВБП в группе вандетаниба составила 30,5 мес [16]. Интересно, что эффективность вандетаниба в данном исследовании не зависела от наличия мутаций в гене *RET* [16]. Наиболее частыми НЯ III–IV степени тяжести были диарея (11 % случаев), артериальная гипертензия (9 % случаев), удлинение интервала QT (8 % случаев), слабость (6 % случаев) [16]. Эксперты отметили, что в клинической практике вандетаниб характеризуется хорошей переносимостью. Коррекция дозы требуется в 40–50 % случаев и несколько затруднительна по 2 причинам. Во-первых, вандетаниб, в отличие от других мультикиназных ингибиторов, имеет очень длительный период выведения: $T_{1/2}$ приблизительно 19 дней [17], поэтому если появ-

ляется токсичность III–IV степени, приходится отменять препарат на несколько недель. Во-вторых, снижение дозировки требует смены формы выпуска препарата с таблеток 300 мг на таблетки 100 мг. Отмена лечения из-за развития НЯ отмечена у 17 % пациентов в рутинной клинической практике, в основном из-за кожной токсичности (ладонно-подошвенный синдром) и гастроинтестинальных осложнений в виде диареи.

Кабозантиниб в исследовании EXAM продемонстрировал увеличение медианы ВБП: 11,2 мес по сравнению с 4,0 мес в группе плацебо (ОР 0,28; ДИ 0,19–0,40), однако не показал статистически значимых различий в медиане общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо в общей когорте [18]. Дополнительный анализ позволяет предположить, что преимущество от терапии кабозантинибом получают пациенты с мутацией *RET M918T*: медиана ОВ у пациентов с RET-мутантным МРЩЖ в группах кабозантиниба и плацебо составила 44,3 и 18,9 мес соответственно (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,38–0,94; $p = 0,03$) [18]. Частые НЯ III–IV степени тяжести включали диарею (21,5 % случаев), ладонно-подошвенный синдром (12,6 % случаев), гипокальциемию (10,7 % случаев), потерю массы тела (9,8 случаев), слабость (9,8 % случаев) и артериальную гипертензию (8,9 % случаев) [18]. Кабозантиниб не зарегистрирован в РФ для применения при МРЩЖ, возможно его назначение во 2-й линии по жизненным показаниям по решению онкологического консилиума.

Потребность в новых препаратах для лекарственной терапии диссеминированного МРЩЖ очень велика: помимо вандетаниба, отсутствуют варианты эффективных опций лечения. Для терапии МРЩЖ чаще используют метастазэктомию и химиоэмболизацию. Агрессивное повторное оперативное лечение, как правило, не позволяет достичь биохимической ремиссии, могут возникать серьезные хирургические травмы, влекущие за собой снижение качества жизни пациентов. Также прогрессирование медуллярного рака зачастую скрытое, метастазы в основном мелкие, прогрессия может выглядеть как внезапное развитие пневмонии. Появление препаратов с низким профилем токсичности и высокой эффективностью позволит улучшить результаты лечения больных диссеминированным МРЩЖ и качество их жизни.

Диагностика драйверных мутаций при раке щитовидной железы

При РЩЖ часто выявляются драйверные мутации, которые могут иметь прогностическое значение, использоваться в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований и для определения наследственного характера заболевания или чувствительности опухоли к селективным ингибиторам тирозинкиназ [2, 3, 19].

При ДРЩЖ описаны точечные мутации в генах *BRAF*, *RAS*, *TERT*, перестройки генов *RET*, *ALK*, *NTRK* (также называемые слияниями или транслокациями). В подавляющем большинстве случаев у пациентов, резистентных к терапии радиоактивным йодом, регистрируются мутации в гене *BRAF* — классическая мутация *V600E* (около 50 % случаев). На 2-м месте по частоте обнаружения находятся перестройки в гене *RET* (10–20 % случаев). Другие виды мутаций встречаются значительно реже. Перестройки *ALK* и *NTRK* являются однозначно драйверными событиями в молекулярном патогенезе ДРЩЖ и представляют собой агностические панопухолевые мишени для терапии.

В рамках экспертного совета был предложен следующий алгоритм выполнения молекулярно-генетических исследований при ДРЩЖ.

1. В клинической практике не рекомендуется выполнять диагностику драйверных мутаций при ДРЩЖ на дооперационном этапе. Эксперты поддерживают проведение финансируемых научных исследований в данном направлении. Если пациенту предлагается принять участие в научном исследовании, оно должно быть бесплатным.
2. После операции рекомендуется проводить молекулярно-генетические исследования пациентам группы высокого риска, поскольку эти больные в процессе лечения и динамического наблюдения могут стать радиоiodрефрактерными. К группе высокого риска относятся больные фолликулярным раком с обширной инвазией, наличием метастатического поражения лимфатических узлов боковых треугольников шеи, экстракапсулярной инвазией, а также с отдаленными метастазами или прорастанием опухоли в жизненно важные органы.
3. При развитии радиоiodрефрактерности после регистрации прогрессирования заболевания по критериям RECIST 1.1 для планирования таргетной терапии рекомендуется провести ряд молекулярно-генетических исследований, в первую очередь определить *BRAF*-мутацию, а в случае ее исключения — перестройку гена *RET*. При отсутствии мутаций *BRAF* и *RET* целесообразно осуществить поиск редких мутаций, в частности *NTRK*. Проведение комплексного геномного профилирования (при его доступности) может быть предпочтительным для данной группы пациентов, так как позволяет выявить большое количество биомаркеров, включая микросателлитную нестабильность и мутационную нагрузку опухоли. Это открывает дополнительные возможности не только для таргетной терапии, но и для иммунотерапии.

Медулярный рак значительно отличается по мутационному профилю от остальных форм РЩЖ и в основном связан с активирующими мутациями в гене *RET*. В ряде случаев при спорадических формах встречаются мутации генов семейства *RAS*.

В рамках экспертного совета был предложен следующий алгоритм выполнения молекулярно-генетических исследований при МРЩЖ.

1. Всем пациентам с МРЩЖ показано исследование герминальных мутаций в гене *RET*. Оно необходимо для определения спорадических и наследственных форм, оценки агрессивности опухоли и необходимости профилактической тиреоидэктомии при отягощенном семейном анамнезе у детей.
2. Исследование соматических мутаций в гене *RET* в ткани опухоли рекомендуется пациентам с изначально распространенными формами МРЩЖ, а также пациентам, у которых после тиреоидэктомии и хирургического лечения в максимальном объеме сохраняется высокий (>400 пг/мл) уровень кальцитонина в сыворотке крови. Несмотря на отсутствие очевидного распространения опухоли, у этих больных нужно проводить генетическое профилирование, поскольку у них крайне высок риск прогрессирования заболевания в будущем. Уровень кальцитонина >400 пг/мл в сыворотке крови свидетельствует о том, что у этой группы пациентов высока вероятность определения с помощью визуализирующих методов очагов вне шеи после проведенного хирургического лечения. Данные рекомендации применимы для пациентов, у которых не выявлено герминальных мутаций *RET* или исследование этих мутаций не проводилось.

Результаты эффективности и профиль безопасности селективного ингибитора RET пралсетиниба

Мутантные и химерные рецепторы RET представляют собой важные терапевтические мишени при РЩЖ. Разработка селективных ингибиторов RET расширила терапевтический арсенал для лекарственного лечения распространенных форм этой патологии [11]. Избирательное действие на RET позволяет добиться более высокой частоты ответа в преселектированной популяции больных и снизить количество НЯ за счет меньшего действия на другие тирозинкиназы [11].

Пралсетиниб — селективный ингибитор тирозинкиназы RET, одобренный FDA для лечения взрослых и пациентов в возрасте 12 лет и старше с распространенным или метастатическим *RET*-индуцированным МРЩЖ, которым необходима системная терапия, или с РЩЖ с перестройками гена *RET*, которым требуется системное лечение и которые являются рефрактерными к радиоактивному йоду (если РЙТ применима) [13]. Этот препарат продемонстрировал эффективность и при активирующих точечных мутациях, и при транслокациях *RET* [11].

Пралсетиниб проникает через гематоэнцефалический барьер и демонстрирует активность в отношении опухолевых очагов в центральной нервной системе [20].

Эффективность и безопасность пралсетиниба изучались в ходе продолжающегося глобального многоцентрового регистрационного исследования фазы I/II ARROW (NCT03037385). Оценивалось применение этого препарата у пациентов с RET-индуцированным немелкоклеточным раком легкого, РЩЖ и другими солидными опухолями. Первичными конечными точками фазы II были частота объективного ответа (согласно критериям RECIST 1.1; проводилась независимая централизованная заслепленная оценка) и безопасность. Анализировали данные пациентов, принимавших 400 мг пралсетиниба внутрь 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности, отзыва согласия на участие в исследовании или решения об этом исследователя [10].

В исследовании участвовали 2 когорты больных с диссеминированным МРЩЖ: не получавшие никакого предшествующего лечения и принимавшие ранее вандетаниб и/или кабозантиниб. Пралсетиниб продемонстрировал высокую частоту объективного ответа: она была почти в 2 раза выше, чем было продемонстрировано в клиническом исследовании вандетаниба [11, 16]. Частота объективного ответа у ранее не леченных пациентов составила 71 %, у предлеченных, получавших ранее 1 или 2 линии предшествующей терапии, — 60 %. Уменьшение размеров опухоли отмечено у 98 % предлеченных больных и у 100 % больных, которым ранее не проводили системную терапию. Снижение опухолевой массы является важным критерием в случае симптомного заболевания. Ответы зафиксированы независимо от типа мутации *RET*, включая 5 пациентов с типичной мутацией резистентности *RET V804L/M*, предлеченных кабозантинибом и/или вандетанибом. Медианы ВБП и ОВ не были достигнуты ни в одной из групп, отмечена высокая вероятность продолжающегося ответа и 1-летней выживаемости в обеих группах [11].

У пациентов с РЩЖ с перестройками *RET*, которые ранее получали РИТ, объективный ответ на лечение зафиксирован в 89 % случаев, что значительно выше по сравнению с частотой ответа радиоодрефрактного ДРЩЖ на лечение сорафенибом (12 % случаев) и лenvатинибом (65 % случаев) [7, 8, 11]. Медианы ВБП и ОВ не были достигнуты. Уменьшение размеров опухоли отмечено у всех пациентов с РЩЖ с перестройками *RET*, доступных для оценки ответа [11].

Пралсетиниб в целом переносился хорошо, большинство НЯ были I–II степени тяжести и являлись управляемыми. Частота отмены терапии была низкой: только 4 % пациентов досрочно прекратили лечение в связи с возникновением НЯ. Частота развития НЯ III–IV степени тяжести, связанных с лечением, составила 52,8 %. В основном возникали артериальная гипертензия (17 % случаев), нейтропения (13 % случаев), лимфопения (12 % случаев) и анемия (10 % случаев). Серьезные НЯ, обусловленные лечением, отмечались

у 15 % пациентов. Наиболее часто развивался пневмонит (у 5 (4 %) пациентов). Вследствие НЯ, связанного с терапией, 1 пациент умер: у него развился интерстициальный пневмонит на 44-й день приема препарата [11].

Пневмониты, интерстициальные болезни легких представляют собой новый для специалистов тип НЯ. Они часто возникают при использовании многих недавно появившихся препаратов. Возможно, их развитие связано с пандемией COVID-19 и частым выполнением компьютерной томографии органов грудной клетки. До и во время лечения необходимо отслеживать наличие респираторных симптомов (кашель, одышка) и лихорадки, которые могут служить признаком интерстициальных заболеваний легких. Артериальная гипертензия оценивается экспертами как рутинное НЯ, развивающееся при использовании большинства тирозинкиназных ингибиторов, но врач должен обязательно уделять этому внимание и информировать пациента о необходимости ежедневного контроля артериального давления. В целом профиль безопасности пралсетиниба оценивается как благоприятный, НЯ являются контролируемыми, особенно при внимательном динамическом наблюдении.

Пралсетиниб является новым эффективным препаратом для лечения пациентов с РЩЖ с изменениями в гене *RET*, необходимой терапевтической опцией для этой сложной, диссеминированной, тяжелой группы пациентов, у которых заболевание может прогрессировать очень быстро.

Терапия на основе молекулярной мишени, независимая от типа опухоли

Эксперты отметили, что RET-индуцированные солидные опухоли («РЕТомы») имеют общие биологические черты, связанные с ключевым событием их молекулярного патогенеза — онкогенными альтерациями *RET* [21]. Благодаря этому данные новообразования являются чувствительными к патогенетическому лечению с помощью селективных ингибиторов RET [21]. Пралсетиниб показал эффективность при широком спектре RET-индуцированных опухолей: немелкоклеточном раке легкого [22], РЩЖ [11], раке поджелудочной железы, опухолях невыявленной первичной локализации, холангиокарциноме, мезенхимальной опухоли, карциноиде легкого и раке слюнных желез [10].

Онкогенные перестройки *RET* могут рассматриваться как агностические, или паноопухолевые, биомаркеры для назначения таргетной терапии независимо от локализации опухоли [21].

На сегодняшний день мы приходим к пониманию, что биологические основы канцерогенеза универсальны, и таргетное лечение демонстрирует эффективность при наличии таргетной мутации вне зависимости от локализации опухоли [23]. Со временем количество таргетных препаратов, действующих на конкретные

геномные альтерации, будет увеличиваться, что повысит результативность персонализированного противоопухолевого лечения.

Рекомендации по итогам экспертного совета

1. Экспертному сообществу подготовить проекты обновления клинических рекомендаций по ДРЩЖ и МРЩЖ для Минздрава России с учетом современных возможностей молекулярно-генетической диагностики и противоопухолевого лечения.
2. Главным врачам региональных медицинских учреждений и главным внештатным специалистам регионов рассмотреть возможность подачи в Территориальный фонд обязательного медицинского страхования обоснований формирования региональных тарифов на диагностику герминальных и соматических мутаций *RET* или рассмотреть возможность выполнения данных исследований в рамках межтерриториальных расчетов на базе учреждений, имеющих тарифы на диагностику этих мутаций.
3. Экспертному сообществу рассмотреть возможность формирования центров компетенций в отношении ДРЩЖ и принятия решения о начале таргетной терапии.
4. Экспертному сообществу обеспечить доступность для региональных онкологов междисциплинарного онкологического консилиума с участием онкологов, радиологов, патоморфологов, генетиков, эндокринологов и эндокринных хирургов (Molecular tumor board) для обсуждения сложных случаев РЩЖ с агрессивным клиническим течением и рефрактерных к другим видам лечения.
5. Развивать мультидисциплинарный банк данных пациентов с агрессивным и рефрактерным РЩЖ в качестве интеграционной цифровой платформы для накопления и анализа собственного доказательного опыта, многоцентровых клинических исследований, экспертной поддержки врачебных решений, информационного сопровождения онкологических консилиумов.

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.)].
2. Рубрикатор клинических рекомендаций. Дифференцированный рак щитовидной железы. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1. [Rubricator of clinical recommendations. Differentiated thyroid cancer. 2020. (In Russ.)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1.
3. Рубрикатор клинических рекомендаций. Медулярный рак щитовидной железы. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_1. [Rubricator of clinical recommendations. Medullary thyroid cancer. 2020. (In Russ.)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_1.
4. Резолюция экспертного совета по вопросам таргетной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2014;3:10–11. [Resolution of the expert council on targeted therapy of differentiated thyroid cancer resistant to radioactive iodine therapy. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2014;3:10–11. (In Russ.)].
5. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985. DOI: 10.1155/2012/618985.
6. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Soraferib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
7. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with ¹³¹I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). *NEJM* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
8. Brose M.S., Robinson B., Sherman S.I. et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1126–38. DOI: 10.1016/S1473-2045(21)00332-6.
9. Leboulleux S., Cao C.D., Zerdoud S. et al. A redifferentiation phase II trial with trametinib and dabrafenib followed by radioactive iodine administration for metastatic radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients with a BRAFV600E mutation (NCT 03244956). *J Endocrine Soc* 2021;5 (Suppl. 1):A876. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.1789.
10. Subbiah V., Hu M.I.-N., Gainor J.F. et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion-positive solid tumors. *J Clin Oncol* 2021;39(3):467. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.467.
11. Subbiah V., Hu M.I.-N., Wirth L.J. et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(8):491–501. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00120-0.
12. Wirth L.J., Sherman E., Robinson B. et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825–35. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651.
13. Highlights of prescribing information. Gavreto. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214701s0001bl.pdf.
14. Highlights of prescribing information. Retevmo. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213246s0021bl.pdf 3.
15. Газизова Д.О. Прогностические критерии клинического течения и диагностики медулярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2013;4:4–13. [Gazizova D.O. Prognostic

- criteria of clinical course and diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endokrinnaya hirurgiya* = Endocrine Surgery 2013; 4:4–13. (In Russ.)].
16. Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
17. Инструкция по применению лекарственного препарата Капрелса. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=267a691e-92f6-4cae-8fd4-7c623c762b94&t=. [Instructions for the use of the drug Caprels. State Register of Medicines. (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=267a691e-92f6-4cae-8fd4-7c623c762b94&t=.
18. Schlumberger M., Elisei R., Müller S. et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(11):2813–19. DOI: 10.1093/annonc/mdx479.
19. NCCN Guidelines for Thyroid Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
20. Evans E.K., Hu W., Cao F. et al. Pralsetinib (BLU-667) demonstrates robust activity in RET-fusion-driven intracranial tumor models. International Association for the Study of Lung Cancer 2019 World Conference on Lung Cancer, 2019. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)32174-4/fulltext#relatedArticles](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)32174-4/fulltext#relatedArticles).
21. Kohno T., Tabata J., Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis* 2020;41(2):123–9. DOI: 10.1093/carcin/bgz184.
22. Gainor J.F., Curigliano G., Kim D.-W. et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):959–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3.
23. Yoshino T., Pentheroudakis G., Mishima S. et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020;31(7):661–72. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.299.



К 70-летнему юбилею АВАНЕСОВА Анатолия Михайловича

To the 70th anniversary of AVANESOV Anatoly Mikhailovich

Поздравляем с 70-летием Аванесова Анатолия Михайловича, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой общей и клинической стоматологии РУДН!

Глубокоуважаемый Анатолий Михайлович!

Вы стояли у истоков развития стоматологического направления в Российском университете дружбы народов (РУДН). В настоящее время являетесь бессменным руководителем кафедры общей и клинической стоматологии РУДН, проводите многогранную образовательную, научную и клиническую работу, в том числе на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, по очень редкому и востребованному направлению – оказанию стоматологической помощи пациентам с общесоматическими заболеваниями. Кафедра,

возглавляемая Вами, относится к числу немногих кафедр, которые занимаются вопросами междисциплинарной подготовки стоматологов. Отдельным научным направлением, очень значимым и высоко оцениваемым не только в стоматологическом, но и в онкологическом сообществе, является стоматологическое сопровождение пациентов со злокачественными новообразованиями.

За последнее время Вы организовали несколько крупных всероссийских межвузовских конференций по обсуждению вопросов междисциплинарности в клинической, научной и образовательной деятельности. Отличительной особенностью проводимых Вами мероприятий яв-

ляется участие специалистов различного профиля: стоматологов, онкологов, гематологов, организаторов здравоохранения и т. д. Вы являетесь постоянным членом Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи и регулярно участвуете в ежегодном конгрессе Общества.

Мы всегда рады слушать Ваши лекции, доклады на конференциях и обсуждать с Вами научные проблемы. Мы очень ценим Вашу мудрость, доброжелательность, неиссякаемые энергию и оптимизм.

Желаем Вам, дорогой Анатолий Михайлович, здоровья, научных достижений и много талантливых последователей!

С уважением и благодарностью, коллектив Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи и кафедры общей и клинической стоматологии РУДН

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.

