

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Особенности клинического
течения и прогноз рака языка
у женщин молодого возраста*

*Функциональные и онкологические
результаты эндоларингеальных лазерных
резекций плоскоклеточного рака
голосового отдела гортани*

*Лучевая терапия плоскоклеточного
рака кожи: современные стандарты
и дальнейшие перспективы*

3

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)

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:
115522, Москва, Каширское шоссе, 23/2,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
23-й этаж, каб. 2313,
Сергею Олеговичу Подвязникову
e-mail: info@hnonco.ru

Редактор **И.В. Пучкова**
Корректор **Р.В. Журавлева**
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.

3 ТОМ 12
'22

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Опухоли головы и шеи.
2022. Том 12. № 3. 1–148.

© 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 Лхампуренович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Азизян Рубен Ильич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ираддж Харирчи, д.м.н., профессор кафедры хирургии Тегеранского университета медицинских наук, руководитель отделения опухолей головы и шеи научно-исследовательского центра, член правления Ассоциации хирургов Ирана (Тегеран, Иран)

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

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Альмов Юрий Владимирович, к.м.н., врач-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

3

VOL. 12
'22

Founder: PH "ABV-Press"

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow, 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent

to *Sergey Olegovich Podvyaznikov*
(e-mail: info@hnonco.ru)
or the N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology,
Floor 23, Office 2313, 23/2,

Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478,
e-mail: info@hnonco.ru

Editor I.V. Puchkova
Proofreader R.V. Zhuravleva
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. ФС 77-36990 dated
21 July 2009).*

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

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

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Opukholi Golovy i Shei.
2022. Vol. 12. No. 3. 1–148.

© 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 Ophthalmocology 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)

Iraj Harirchi, MD, Professor of the Surgery Department of the Tehran Medical University, Head of the Head and Neck Tumors Division of the National Research Center, board member of the Iranian Association of Surgeons (Tehran, Iran)

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

<i>Е.Е. Станякина, И.С. Романов, Э.Х. Гогиева, А.В. Игнатова, Ю.В. Алымов, К.Д. Илькаев</i> Эффективность метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы в лимфатических узлах шеи	10
<i>Д.А. Галушко, А.Г. Асмарян, Н.В. Мельникова, И.А. Лазукина</i> Клиническое значение особенностей морфологического исследования и иммуногистохимического определения панцитокератина в лимфатических узлах центральной зоны при папиллярном раке щитовидной железы	17
<i>М.А. Кропотов, Л.П. Яковлева, Д.А. Сафаров, О.А. Саприна, Д.А. Пешко, А.В. Ходос</i> Особенности клинического течения и прогноз рака языка у женщин молодого возраста	28
<i>Н.А. Дайхес, В.В. Виноградов, С.С. Решульский, Р.И. Азизян, М.Л. Исаева</i> Функциональные и онкологические результаты эндоларингеальных лазерных резекций плоскоклеточного рака голосового отдела гортани	37
<i>Е.Н. Гвоздиков, А.М. Аванесов, Е.Ф. Халиль, Е.Ю. Кандакова, К.А. Аванесов</i> Персонализированный или унифицированный подход к профилактике и лечению оральных мукозитов у пациентов со злокачественными новообразованиями орорфарингеальной области: выбор оптимального решения	44
<i>А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.П. Поляков, А.В. Черниченко, В.А. Герасимов, И.А. Мещерякова, А.Д. Каприн</i> Лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи: современные стандарты и дальнейшие перспективы	53

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>Н.С. Багирова, И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, А.В. Сытов, П.В. Слукин, Е.А. Горемыкина, О.Е. Хохлова, Н.К. Фурсова, А.Э. Казимов</i> Микробиота полости рта у больных раком орорфарингеальной области с акцентом на <i>Candida</i> spp.	71
<i>А.М. Мудунов, М.Б. Пак, Л.Я. Вольф</i> Роль нутритивной поддержки в лечении опухолей головы и шеи: клинический случай	86
<i>К.Е. Рощина, А.Х. Бекяшев, Д.Р. Насхлеташвили, Е.А. Москвина, И.К. Осинев, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян</i> Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальной прогрессии у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения	95
<i>Е.Е. Тягунова, А.С. Захаров, А.И. Глухов, В.З. Доброхотова, Т.И. Шлапакова, В.В. Козлов, Н.В. Короткова, Т.Е. Тягунова</i> Особенности эпилептиформной активности у пациентов с диагностированной глиобластомой: от генетических и биохимических механизмов к клиническим аспектам	102

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<i>А.И. Стукань, Р.А. Мурашко, Н.А. Цыган, А.Ю. Горяинова, О.Н. Нефёдов, В.А. Порханов</i> Адаптивный иммунный ответ в патогенезе и лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: влияние факторов иммуносупрессии и гендерных особенностей	114
---	-----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>В.Б. Карахан, Е.В. Прозоренко, Г.Л. Менткевич, И.С. Долгополов, Н.В. Севян, Д.М. Белов</i> Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль с внутрижелудочковым распространением: значение активного хирургического подхода при длительном течении болезни (109 мес) с каскадным метастазированием	127
<i>Д.Л. Ротин, О.В. Паклина, Е.И. Закурдаев, И.О. Тинькова</i> Редкий случай первичной муцинозной карциномы кожи глазного века	136
<i>Н.А. Шарафутдинова, Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, В.В. Ильин, Б.А. Ибрагимов, А.А. Измайлов, И.А. Шарифгалеев, Ф.Д. Зайнуллин</i> Клинический случай хирургического лечения распространенного базальноклеточного рака кожи лица	141

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

E. E. Stanyakina, I. S. Romanov, E. Kh. Gogieva, A. V. Ignatova, Yu. V. Alymov, K. D. Ilkaev

The effectiveness of the method for determining the level of thyroglobulin in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy in the differential diagnosis of metastases of highly differentiated thyroid cancer in the lymph nodes of the neck 10

D. A. Galushko, H. G. Asmaryan, N. V. Melnikova, I. A. Lazukina

The clinical significance of the features of the morphological study and immunohistochemical determination of pancytokeratin in the lymph nodes of the central zone in papillary thyroid cancer 17

M. A. Kropotov, L. P. Yakovleva, D. A. Safarov, O. A. Saprina, D. A. Peshko, A. V. Khodos

Features of the clinical course and prognosis of tongue cancer in young women 28

N. A. Daikhes, V. V. Vinogradov, S. S. Reshulsky, R. I. Azizyan, M. L. Isaeva

Functional and oncological results of endolaryngeal laser resections of squamous-cell carcinomas of the voice box 37

A. M. Avanesov, E. N. Gvozdikova, E. F. Khalil, E. Yu. Kandakova, K. A. Avanesov

Personalized or unified approach in the prevention and treatment of oral mucositis in patients with malignant neoplasms of the head and neck organs: the choice of the optimal solution 44

A. R. Gevorkov, A. V. Boyko, A. P. Polyakov, A. V. Chernichenko, V. A. Gerasimov, I. A. Meshcheryakov, A. D. Kaprin

Radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: current standards and outlooks 53

ORIGINAL REPORT

N. S. Bagirova, I. N. Petukhova, Z. V. Grigorievskaya, A. V. Sytov, P. V. Slukin, E. A. Goremykina, O. E. Khokhlova, N. K. Fursova, A. E. Kazimov

Oral microbiota in patients with oropharyngeal cancer with an emphasis on *Candida* spp. 71

A. M. Mudunov, M. B. Pak, L. Ya. Wolf

The role of nutritional support in treatment of head and neck tumors: clinical case 86

K. E. Roshchina, A. H. Bekyashev, D. R. Naskhletashvili, E. A. Moskvina, I. K. Osinov, A. N. Savvateev, D. A. Khalafyan

Prognostic factors for overall survival and intracranial progression in patients with renal cancer metastasis into the brain after neurosurgical treatment 95

E. E. Tyagunova, A. S. Zakharov, A. I. Glukhov, V. Z. Dobrokhotova, T. I. Shlapakova, V. V. Kozlov, N. V. Korotkova, T. E. Tyagunova

Features of epileptiform activity in patients with diagnosed glioblastoma: from genetic and biochemical mechanisms to clinical aspects 102

REVIEW REPORT

A. I. Stukan, R. A. Murashko, N. A. Tsygan, A. Y. Goryainov, O. N. Nefedov, V. A. Porkhanov

Adaptive immune response in pathogenesis and treatment of head and neck squamous cell carcinoma: the influence of immunosuppression factors and gender 114

CLINICAL CASE

V. B. Karakhan, E. V. Prozorenko, G. L. Mentkevich, I. S. Dolgoplov, N. V. Sevyan, D. M. Belov

Atypical teratoid rhabdoid tumor with intratumoral advancement: significance of active surgical approach in long-term disease (109 months) with metastatic cascade 127

D. L. Rotin, O. V. Paklina, E. I. Zakurdaev, I. O. Tin'kova

A rare case of primary adenocarcinoma of the eyelid 136

N. A. Sharafutdinova, Sh. I. Musin, A. V. Sultanbayev, K. V. Menshikov, V. V. Ilyin, B. A. Ibragimov, A. A. Izmailov, I. A. Sharifgaliev, F. D. Zainullin

Clinical case of surgical treatment of advanced basal cell carcinoma of the skin on the face 141

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-10-16



Эффективность метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике метастазов высококодифференцированного рака щитовидной железы в лимфатических узлах шеи

Е.Е. Станякина¹, И.С. Романов¹, Э.Х. Гогиева¹, А.В. Игнатова^{1,2}, Ю.В. Алымов¹, К.Д. Илькаев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Элиза Хампашевна Гогиева elizagogieva535@gmail.com

Введение. Рак щитовидной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием эндокринной системы. Высокодифференцированный рак щитовидной железы составляет около 90 % всех злокачественных опухолей щитовидной железы. Несмотря на рост заболеваемости и высокую частоту встречаемости данной патологии, при своевременной диагностике и лечении высококодифференцированный рак щитовидной железы имеет благоприятный прогноз.

Цель исследования – на клинических примерах продемонстрировать диагностические возможности определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в выявлении метастазов высококодифференцированного рака щитовидной железы в лимфатических узлах шеи.

Материалы и методы. У 5 пациентов (у 2 – с сочетанной онкологической патологией, у 2 – с узлами в щитовидной железе, у 1 – после проведенной тиреоидэктомии) с лимфаденопатией шеи измерялся уровень тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы иммунорадиометрическим методом с помощью коммерческих наборов Institute of Isotopes-IRMA (Венгрия).

Результаты. С помощью определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы были выявлены/исключены метастазы высококодифференцированного рака щитовидной железы в лимфатических узлах шеи у пациентов с неинформативными цитологическими исследованиями.

Заключение. Определение уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы является простым по исполнению и полезным диагностическим методом в дифференциальной диагностике метастазов в лимфатических узлах шеи у больных с несколькими морфологическими формами злокачественных опухолей.

Ключевые слова: тиреоглобулин в смыве из пункционной иглы, тонкоигольная аспирационная биопсия, лимфаденопатия шеи, высококодифференцированный рак щитовидной железы

Для цитирования: Станякина Е.Е., Романов И.С., Гогиева Э.Х. и др. Эффективность метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике метастазов высококодифференцированного рака щитовидной железы в лимфатических узлах шеи. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):10–6. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-10-16

The effectiveness of the method for determining the level of thyroglobulin in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy in the differential diagnosis of metastases of highly differentiated thyroid cancer in the lymph nodes of the neck

E.E. Stanyakina¹, I.S. Romanov¹, E. Kh. Gogieva¹, A.V. Ignatova^{1,2}, Yu. V. Alymov¹, K.D. Ilkaev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

Contacts: Eliza Hampashevna Gagieva elizagagieva535@gmail.com

Introduction. Thyroid cancer is one of the most common malignant neoplasms of the endocrine system. Well-differentiated thyroid cancer constitutes about 90 % of all malignant tumors of the thyroid gland. Despite growing morbidity and high incidence of this pathology, in case of timely diagnosis and treatment well-differentiated thyroid cancer has favorable prognosis.

Aim. Using clinical examples, to demonstrate the possibility of thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy in the detection of cervical metastases of highly differentiated thyroid cancer.

Materials and methods. Five patients (2 patients with combined oncological pathology, 2 patients with nodes in the thyroid gland, 1 patient after a thyroidectomy) with cervical adenopathy measured the level of thyroglobulin in the wash out fluid of lymph-nodes biopsy using the immunoradiometric method using the commercial kits of the Institute of Isotopes-IRMA (Hungary).

Results. Cervical metastases of highly differentiated thyroid cancer were detected or excluded by the determination of fine-needle aspiration biopsy in patients with non-informational cytological studies. The determination of fine-needle aspiration biopsy is a useful diagnostic method in the differential diagnosis of cervical metastases in patients who have other morphological forms of cancer in addition to well-differentiated thyroid cancer, as well as for the differential diagnosis of cervical adenopathy in patients with a history of highly differentiated thyroid cancer.

Conclusion. Determination of thyroglobulin level in puncture needle washout is a simple and useful diagnostic method for differential diagnosis of metastases in lymph nodes of the neck in patients with several morphological forms of malignant tumors.

Keywords: thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy, fine-needle aspiration biopsy, cervical lymphadenopathy, highly differentiated thyroid cancer

For citation: Stanyakina E. E., Romanov I. S., Gogieva E. Kh. et al. The effectiveness of the method for determining the level of thyroglobulin in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy in the differential diagnosis of metastases of highly differentiated thyroid cancer in the lymph nodes of the neck. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(3):10–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-10-16

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием эндокринной системы. Заболеваемость РЩЖ в РФ в 2017 г. составила 6 случаев на 100 тыс. населения. Распространенность данной патологии широко варьирует; самые высокие ее показатели на 100 тыс. населения отмечаются в Литве (15,5 случая), Италии (13,5 случая), Австрии (12,4 случая), Хорватии (11,4 случая) и Люксембурге (11,1 случая) [1, 2]. Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) составляет около 90 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ). Клиническая картина при данном заболевании на начальных стадиях довольно скудна. Чаще всего наблюдается узловое образование, которое случайно обнаруживается при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ). Однако на момент установления первичного диагноза около 50 % больных РЩЖ имеют клинически выявляемые метастазы в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) [3]. Несмотря на рост заболеваемости и высокую частоту встречаемости ВДРЩЖ при своевременных диагностике и лечении имеет благоприятный прогноз.

В случае выявления ЛУ с возможным метастатическим поражением рекомендована прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим проведением цитологического исследования биопсийного материала с целью морфологической верификации. Заключение цитологического исследо-

вания обуславливает выбор тактики лечения больных РЩЖ, однако возникают определенные сложности в связи с вероятностью получения неинформативных, ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Данное исследование обладает довольно высокими чувствительностью (85 %) и специфичностью (57,1 %), однако диагностическая точность ТАБ ЛУ повышается при исследовании уровня тиреоглобулина (ТГ) или кальцитонина (при медулярной карциноме ЩЖ) в смыве из пункционной иглы [4, 5]. Получение ложноотрицательных результатов ТАБ при РЩЖ или ложноположительных при доброкачественном характере процесса может либо отсрочить проведение хирургического лечения [6], либо привести к выполнению ненужной операции.

С целью повышения диагностической эффективности цитологического метода в выявлении метастазов ВДРЩЖ в ЛУ в 1992 г. F. Pacini и соавт. предложили новый метод диагностики — определение уровня ТГ в смыве из пункционной иглы (ТАБ-ТГ). Поскольку ТГ синтезируется исключительно фолликулярными клетками ЩЖ, выявление повышения его уровня вне тиреоидной ткани позволяет улучшить диагностику рецидивов и метастазов ВДРЩЖ [7, 8].

На протяжении уже 30 лет ведутся дебаты о месте и значимости применения ТАБ-ТГ в дифференциальной диагностике лимфаденопатии. Этот метод был рекомендован в 2009 г. Американской тиреологической ассоциацией (American Thyroid Association, ATA)

для наблюдения за пациентами с ВДРЩЖ и определения необходимости проведения шейной лимфодиссекции [9–10]. Европейская тиреоидологическая ассоциация (European Thyroid Association, ETA) в 2013 г. также одобрила использование этого метода в наблюдении за больными в послеоперационном периоде [11]. В 2017 г. в практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии были внесены рекомендации по проведению ТАБ-ТГ у пациентов с узловой патологией ЩЖ при обнаружении измененных регионарных ЛУ с целью повышения диагностической точности прицельной ТАБ. В послеоперационном периоде рекомендуется выполнять ТАБ-ТГ для верификации рецидива заболевания [5].

Определение ТГ в смыве из пункционной иглы является простым по исполнению и бюджетным диагностическим методом, который повышает диагностическую эффективность цитологического исследования в ранней диагностике метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи. Этот метод позволяет установить диагноз в случаях, когда цитологические образцы содержат небольшое количество клеток, например при наличии дегенеративных изменений, происходящих в пораженном ЛУ, и при наличии кистозного компонента [12]. Определение ТГ в смыве из пункционной иглы также применяют в дифференциальной диагностике шейной лимфаденопатии у пациентов с ВДРЩЖ с сочетанными новообразованиями в тех случаях, когда при цитологическом исследовании не удается установить диагноз.

Несмотря на то, что ТАБ-ТГ применяется уже более 30 лет, вопрос о пороговом значении ТГ в смыве остается дискуссионным. Так, в исследованиях предлагается широкий ряд пороговых значений ТГ (cut-off): от 0,9 до 39,3 нг/мл и выше. Также нет однозначных ответов на вопросы, можно ли использовать одно и то же пороговое значение ТГ, определяемого методом ТАБ-ТГ, для пациентов с интактной ЩЖ и больных, перенесших тиреоидэктомию, и какое значение cut-off должно быть у пациентов с высоким уровнем сывороточного ТГ.

Одни исследователи за cut-off принимают среднее значение $\pm 2SD$ уровней ТГ при ТАБ-ТГ, определяемых у пациентов, у которых цитологическое исследование дало отрицательные результаты [8, 13, 14]. Другие авторы устанавливали cut-off, основываясь на значениях сывороточного ТГ: если его уровень по данным ТАБ-ТГ был выше сывороточного ТГ, то пунктируемый ЛУ диагностировался как метастатический. Такой подход исключает возможность контаминации смыва из иглы ТГ, циркулирующим в периферической крови [15–18].

Некоторые исследователи использовали различные пороговые значения ТГ при ТАБ-ТГ в зависимости от наличия/отсутствия у пациента тиреоидной ткани. Так, F. Voi и соавт. [19] использовали пороговое зна-

чение ТГ 36 нг/мл для больных с сохранной ЩЖ и 1,7 нг/мл для больных, которым была выполнена тиреоидэктомия. D.W. Kim и соавт. [20] установили, что любое значение ТГ считается положительным независимо от наличия или отсутствия тиреоидной ткани, если оно выше последнего референсного значения стандартной сыворотки в диагностическом наборе, с помощью которого проводилось исследование (0–50 нг/мл).

Материалы и методы

Тонкоигольная аспирационная биопсия выполнялась с использованием УЗ-навигации. Забор материала проводили с помощью иглы 22G. Часть пунктата помещали на покровное стекло и отправляли на цитологическое исследование. Одновременно содержимое иглы промывали 0,5 мл физиологического раствора и в полученном смыве определяли уровень ТГ иммунорадиометрическим методом с помощью коммерческих наборов Institute of Isotopes-IRMA (Венгрия), калиброванных по международному стандарту Human thyroglobulin reference material (CRM 457) (аналитическая чувствительность набора — 0,03 нг/мл).

Клинические наблюдения

Приведем несколько клинических случаев из нашей практики, в которых ТАБ-ТГ помогла клиницистам в выборе тактики лечения (см. таблицу).

Клинический случай 1

У пациентки в анамнезе рак подчелюстной слюнной железы. Состояние после комбинированного лечения, проведенного в 1991 г. В начале 2019 г. отметила появление образования в мягких тканях шеи слева и обратилась в онкологический диспансер по месту жительства, где было заподозрено злокачественное новообразование. Направлена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России для консультации, обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

По данным УЗИ в правой доле ЩЖ обнаружены узлы ячеистой структуры размерами до $1,7 \times 1,2$ см с жидкостными включениями и умеренным кровотоком. В левой доле визуализируется узловое образование размерами $1,6 \times 1,3$ см с кальцинацией, нечеткими и неровными контурами, кровоток определяется по периферии узла. Слева в средней, нижней третях шеи и в надключичной области выявлены ЛУ неоднородной структуры с кровотоком размерами до $3,5 \times 2,2$ см. Заключение: описанные изменения могут соответствовать заболеванию ЩЖ (левая доля) с поражением ЛУ шеи и надключичной области слева.

Пациентке выполнена ТАБ с использованием УЗ-навигации с последующим цитологическим исследованием и определением уровня ТГ в смыве из пункционной иглы. Заключение цитологического исследования пунктата ЛУ

Результаты цитологического, патоморфологического исследований и определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы
Results of cytological, pathomorphological examinations and thyroglobulin level determination in puncture needle washout

Паци- ент Patient	Диагноз Diagnosis	Наличие ЩЖ Presence of thyroid	Уровень ТГ при ТАБ-ТГ, нг/мл TG level in FNA-TG, ng/ml	Цитологическое исследование Cytological examination	Гистологическое исследование Histological examination
1	Рак поднижнечелюстной слюнной железы, УОЩЖ Cancer of the submandibular salivary gland, TN	ЩЖ интактная Intact thyroid	1119,9	Метастатический рак Metastatic cancer	Метастазы ПРЩЖ PTC metastases
2	УОЩЖ TN	ЩЖ интактная Intact thyroid	8897,7	Метастаз, без до- полнительного уточнения Metastasis, no additional clarifications	Метастазы ПРЩЖ PTC metastases
3	Рак молочной железы, ПРЩЖ BC, PTC	ЩЖ нет (тиреоидэктомия) No thyroid (thyroidectomy)	0,6	Метастатический аденогенный рак Metastatic adenogenous cancer	Метастазы РМЖ BC metastases
4	УОЩЖ TN	ЩЖ интактная Intact thyroid	1309,0	Неинформативно Not informative	Метастазы ПРЩЖ PTC metastases
5	ПРЩЖ PTC	ЩЖ нет (тиреоидэктомия) No thyroid (thyroidectomy)	4417,8	Неинформативно Not informative	Метастазы ПРЩЖ PTC metastases

Примечание. ТГ — тиреоглобулин; ТАБ-ТГ — определение уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы; ЩЖ — щитовидная железа; РМЖ — рак молочной железы; УОЩЖ — узловое образование щитовидной железы; ПРЩЖ — папиллярный рак щитовидной железы.

Note. TG — thyroglobulin; FNA-TG — thyroglobulin washout of fine needle aspiration; BC — breast cancer; TN — thyroid nodules; PTC — papillary thyroid cancer.

шеи: метастатический рак. Уровень ТГ при исследовании методом ТАБ-ТГ составил 119,9 нг/мл. Установлен диагноз: папиллярный рак ЩЖ (ПРЩЖ) с метастазами в ЛУ шеи слева. Пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии, фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи слева. По данным послеоперационного патоморфологического исследования диагноз подтвержден. В этом случае высокий уровень ТГ при ТАБ-ТГ дал основание предположить наличие у пациентки ВДРЩЖ, в дооперационном периоде определить тактику лечения и выполнить радикальное хирургическое вмешательство.

Клинический случай 2

У пациентки по данным УЗИ выявлены признаки поражения ЛУ шеи справа и узловые образования в ЩЖ. Выполнена ТАБ узлового образования ЩЖ и ЛУ шеи. По результатам цитологического исследования пунктата ЩЖ определен зоб с кистозными изменениями. В ходе цитологического исследования пунктата ЛУ шеи выявлен метастаз, судить об органоспецифичности и гистогенезе которого трудно. Однако при ТАБ-ТГ увеличенных ЛУ отмечен высокий уровень ТГ в смыве (897,7 нг/мл), что позволило заподозрить наличие папиллярного рака и определить объем оперативного вмешательства. По данным

послеоперационного патоморфологического исследования диагноз подтвержден: ПРЩЖ с метастазами в ЛУ шеи справа.

Клинический случай 3

У пациентки в анамнезе первично-множественные злокачественные опухоли: 1) рак правой молочной железы, T3N1M0, состояние после комплексного лечения, проведенного в 2016 г., гормонотерапия с 2016 г.; 2) ПРЩЖ, состояние после хирургического лечения. При плановом обследовании выявлены увеличенные ЛУ шеи. Выполнена ТАБ с последующим цитологическим исследованием и ТАБ-ТГ. По данным цитологического исследования выявлено метастатическое поражение без морфологической идентификации. При ТАБ-ТГ уровень ТГ в пределах нормы (0,6 нг/мл), что позволило заподозрить прогрессирование рака молочной железы и спланировать диагностическую операцию с целью получения материала для оценки молекулярно-генетических параметров, необходимых для дальнейшего лечения патологии.

Клинический случай 4

При обследовании по месту жительства по данным УЗИ у пациентки выявлено узловое образование ЩЖ

с лимфаденопатией шеи справа. Обратилась за консультацией в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина Минздрава России. Выполнена ТАБ ЛУ шеи справа. Цитологическое заключение: в полученном материале выявлены элементы крови, обильное количество макрофагов с гемосидерином. Уровень ТГ при ТАБ-ТГ составил 1309,0 нг/мл. Диагноз: рак ЩЖ с метастазами в ЛУ шеи справа. Пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии, центральной лимфодиссекции, фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи справа. По данным послеоперационного патоморфологического исследования диагноз подтвержден. В приведенном случае ТАБ-ТГ помогла хирургам определить диагноз и провести адекватное лечение.

Клинический случай 5

Пациентке в июле 2020 г. по поводу ПРЩЖ выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии, удаления паратрахеальной клетчатки справа. Терапия радиоактивным йодом не проводилась. Через 1 год динамического наблюдения по данным УЗИ выявлены гипозоногенные образования шеи солидной структуры, вторичные изменения в ЛУ шеи. Пациентка самостоятельно обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России для дополнительного обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

По данным УЗИ: ЩЖ удалена, в ложе явных узловых образований нет. Справа вдоль сосудов шеи визуализируются ЛУ размерами до 2,0 × 0,7 см. По УЗ-признакам — гиперплазия, однако нельзя полностью исключить метастатическое поражение.

Выполнена ТАБ. Цитологическое исследование пунктата ЛУ шеи справа неинформативно. В этом случае цитологическое исследование не внесло диагностической ясности. Уровень ТГ при ТАБ-ТГ из ЛУ шеи справа высокий (417,8 нг/мл), что позволило предположить (с учетом анамнеза) наличие в пунктируемом ЛУ метастаза ПРЩЖ. Было проведено хирургическое лечение и при гистологическом исследовании в 4 из 21 ЛУ обнаружены метастазы фолликулярного варианта ПРЩЖ.

Обсуждение

Пациентам с шейной лимфаденопатией рекомендовано выполнять ТАБ, чтобы подтвердить или исключить наличие в ЛУ метастазов, поскольку увеличенные шейные ЛУ довольно часто оказываются реактивными [20]. Однако пункция ЛУ небольших размеров часто

представляет технические сложности, а в случае наличия в них кистозных изменений цитологическую картину иногда трудно оценить из-за недостаточного количества эпителиальных клеток, присутствия лейкоцитов, гранулоцитов и некротических изменений [21].

В приведенных 5 клинических случаях при неинформативных цитологических исследованиях выполнение ТАБ-ТГ помогло клиницистам определить диагноз и выбрать тактику лечения. Высокий уровень ТГ при ТАБ-ТГ (от 119,9 до 1309,0 нг/мл) выявлен у 4 пациентов (случаи 1, 2, 4, 5; см. таблицу).

У 2 пациентов с узловым образованием ЩЖ и шейной лимфаденопатией (случаи 2 и 4; см. таблицу) в предоперационном периоде высокие уровни ТГ при ТАБ-ТГ помогли выявить метастазы ПРЩЖ в ЛУ шеи, что впоследствии было подтверждено послеоперационным гистологическим исследованием. Еще у 1 больного с наличием в анамнезе ПРЩЖ (состояние после тиреоидэктомии) (случай 5; см. таблицу) высокий уровень ТГ при ТАБ-ТГ помог диагностировать метастазы ПРЩЖ в ЛУ шеи, что также было подтверждено гистологическим исследованием.

У 1 из 2 пациентов с сочетанной онкологической патологией (случаи 1 и 3; см. таблицу) высокий уровень ТГ при ТАБ-ТГ помог выявить метастазы ПРЩЖ в ЛУ шеи. У больной, имеющей в анамнезе первично-множественные злокачественные опухоли (рак молочной железы и ПРЩЖ) низкий уровень ТГ при ТАБ-ТГ помог исключить наличие в ЛУ шеи метастазов ПРЩЖ, что было подтверждено результатами гистологического исследования.

Следует отметить, что в настоящее время существует много диагностических методов для определения уровня ТГ, однако они не должны быть взаимозаменяемыми при наблюдении за пациентами с ВДРЩЖ [22]. В ходе динамического наблюдения за больными рекомендуется измерять уровни ТГ в сыворотке и при ТАБ-ТГ одним и тем же лабораторным методом и использовать одни и те же реагенты [12].

Заключение

Определение уровня ТГ в смыве из пункционной иглы является простым по исполнению и полезным диагностическим методом в дифференциальной диагностике метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи. Это особенно актуально в случаях, когда у пациента помимо РЩЖ имеются злокачественные новообразования других локализаций.

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

1. Dal Maso L., Tavilla A., Pacini F. et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EUROCare-5. *Eur J Cancer* 2017;77:140–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.023
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. С. 33, 151.
Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky. 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, 2017. Pp. 33, 151. (In Russ.).
3. 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
4. Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С. и др. Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике шейной лимфаденопатии у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2019;13(1):17–25. DOI: <https://doi.org/10.14341/serg9824>
Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Kolesnikova G.S. et al. Determination of thyroglobulin in a puncture needle flush in the differential diagnosis of cervical lymphadenopathy in patients with highly differentiated thyroid cancer. *Endokrinnaya hirurgiya = Endocrine Surgery* 2019;13(1):17–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/serg9824>
5. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. *Эндокринная хирургия* 2017;11(1):6–27. DOI: 10.14341/serg20171627
Beltsevic D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of highly differentiated thyroid cancer in adults. *Endokrinnaya hirurgiya = Endocrine Surgery* 2017;11(1):6–27. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg20171627
6. Chai Y.J., Suh H., Yi J.W. et al. Factors associated with the sensitivity of fineneedle aspiration cytology for the diagnosis of follicular variant papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2016;38(1):E1467–71. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.24261>
7. Johnson N.A., Tublin M.E. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies. *Radiology* 2008;249(2):429–44. DOI: 10.1148/radiol.2492071313
8. Pacini F., Fugazzola L., Lippi F. et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(6):1401–4. DOI: 10.1210/jcem.74.6.1592886
9. Cooper S.D., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167–214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110
10. Stack B.C., Ferris R.L., Goldenberg D. et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(5):501–8. DOI: 10.1089/thy.2011.0312
11. Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L. et al. 2013 European Thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147–59. DOI: 10.1159/000354537
12. Torres M., Neto S., Rosas R. et al. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: What is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24(1):7–18. DOI: 10.1089/thy.2013.0244
13. Baskin H.J. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout by fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 2004;14(11):959–63. DOI: 10.1089/thy.2004.14.959
14. Cignarelli M., Ambrosi A., Marino A. et al. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 2003;13(12):1163–7. DOI: 10.1089/10507250360731578
15. Urano T., Miyauchi A., Shimizu K. et al. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2005;29(4):483–5. DOI: 10.1007/s00268-004-7701-0
16. Jeon S.J., Kim E., Park J.S. et al. Diagnostic benefit of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for diagnosing metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid cancer: correlations with US features. *Korean J Radiol* 2009;10(2):106–11. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.2.106
17. Sigstad E., Heilo A., Paus E. et al. The usefulness of detecting thyroglobulin in fine-needle aspirates from patients with neck lesions using a sensitive thyroglobulin assay. *Diagn Cytopathol* 2007;35(12):761–7. DOI: 10.1002/dc.20726
18. Kim D.W., Jeon S.J., Kim C.G. Usefulness of thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer before thyroidectomy. *Endocrine* 2012;42(2):399–403. DOI: 10.1007/s12020-012-9636-9
19. Boi F., Baghino G., Atzeni F. et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1364–9. DOI: 10.1210/jc.2005-1705
20. Grani G., Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1970–82. DOI: 10.1210/jc.2014-1098
21. Frasoldati A., Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract* 2004;10(3):261–8. DOI: 10.4158/EP.10.3.261
22. Spencer C.A., Bergoglio L.M., Kazarosyan M. et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5566–75. DOI: 10.1210/jc.2005-0671

Вклад авторов

Е.Е. Станякина: анализ лабораторных тестов, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, редактирование;

И.С. Романов, А.В. Игнатова: сбор данных, анализ полученных данных, редактирование текста статьи;

Э.Х. Гогиева: проведение ТАБ, сбор данных, анализ полученных данных, редактирование;

Ю.В. Алымов: анализ полученных данных, редактирование;

К.Д. Ильяев: динамическое наблюдение пациентов, анализ полученных данных, редактирование.

Authors' contributions

E.E. Stanyakina: analysis of laboratory tests, article writing, review of publications on the topic of the article, editing;

I.S. Romanov, A.V. Ignatova: data collection, analysis of the data obtained, editing;

E.H. Gogieva: TAB, data collection, analysis of the data obtained, editing;

Yu.V. Alymov: analysis of the data obtained, editing;

K.D. Ilkaev: dynamic observation of patients, analysis of the data obtained, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Е. Станякина / E.E. Stanyakina: <https://orcid.org/0000-0002-0949-0320>

И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>

Э.Х. Гогиева / E.Kh. Gogieva: <https://orcid.org/0000-0001-6007-0885>

А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

К.Д. Ильяев / K.D. Ilkaev: <https://orcid.org/0000-0002-6225-663X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследования проведены без спонсорской поддержки.

Funding. The studies were performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 07.06.2022. **Принята к публикации:** 1.07.2022.

Article submitted: 07.06.2022. **Accepted for publication:** 1.07.2022.

Клиническое значение особенностей морфологического исследования и иммуногистохимического определения панцитокератина в лимфатических узлах центральной зоны при папиллярном раке щитовидной железы

Д.А. Галушко, А.Г. Асмарян, Н.В. Мельникова, И.А. Лазукина

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Айк Гарникович Асмарян asmaryan@gmail.com

Введение. Папиллярный рак щитовидной железы все чаще выявляется на ранних стадиях, когда регионарные и отдаленные метастазы по данным клинического обследования отсутствуют. Однако в лимфатических узлах центральной зоны могут возникать скрытые метастазы. Частота их развития составляет 22,3–46,7 %. Максимально корректная идентификация скрытых метастазов после выполнения лимфодиссекции является актуальной проблемой.

Цель исследования – оценить влияние особенностей гистологического исследования и определения уровня панцитокератина с помощью иммуногистохимического исследования на частоту выявления скрытых метастазов папиллярного рака в регионарных лимфатических узлах центральной зоны у больных папиллярным раком с клинической стадией N0.

Материалы и методы. В основную группу включены 50 пациентов с впервые выявленным папиллярным раком щитовидной железы стадии cT1–2N0M0, у которых удаленные лимфатические узлы центральной зоны до фиксации в формалине выделяли из препарата и после фиксации помещали в отдельные парафиновые блоки. Кроме стандартного гистологического исследования в данной группе иммуногистохимическим методом определяли уровень панцитокератина в лимфатических узлах. Контрольную группу составили 200 пациентов, у которых удаленную центральную клетчатку после фиксации в формалине нарезали блоками. Количество лимфатических узлов в удаленном препарате определял патоморфолог.

Результаты. В основной группе количество лимфатических узлов в препарате колебалось от 6 до 37 и в среднем составило $20,7 \pm 6,8$; в группе контроля данный показатель был меньше: 3–25, в среднем $9,8 \pm 5,1$ ($p = 0,000$). В основной группе скрытые метастазы выявлялись чаще, чем в контрольной: в 30 (60 %) и 68 (34 %) случаях соответственно ($p = 0,001$). У 20 (40 %) пациентов при иммуногистохимическом исследовании обнаружены новые метастазы. Применение данного метода исследования позволило дополнительно выявить от 1 до 7 метастазов (в среднем $2,4 \pm 1,5$ пораженного лимфатического узла).

Заключение. Применение прицельной вырезки с выделением лимфатических узлов привело к значимому увеличению их числа в препарате, а проведение иммуногистохимического исследования позволило выявить большее количество скрытых метастазов в лимфатических узлах центральной зоны.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, скрытые метастазы в лимфатических узлах, иммуногистохимическое исследование, панцитокератин

Для цитирования: Галушко Д.А., Асмарян А.Г., Мельникова Н.В., Лазукина И.А. Клиническое значение особенностей морфологического исследования и иммуногистохимического определения панцитокератина в лимфатических узлах центральной зоны при папиллярном раке щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):17–27. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-17-27

The clinical significance of the features of the morphological study and immunohistochemical determination of pancytokeratin in the lymph nodes of the central zone in papillary thyroid cancer

D.A. Galushko, H.G. Asmaryan, N.V. Melnikova, I.A. Lazukina

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Hayk Garnikovich Asmaryan asmaryan@gmail.com

Introduction. Papillary thyroid cancer is increasingly being detected at early stages when regional and distant metastases are absent per clinical examination. However, lymph nodes of the central zone can carry hidden metastases. Frequency of such metastases is 22.3–46.7 %. Maximally accurate identification of hidden metastases after lymph node dissection remains an important problem.

Aim. To evaluate the effect of histological examination characteristics and immunohistochemical measurement of pancytokeratin level on frequency of detection of papillary cancer hidden metastases in regional lymph nodes of the central zone in patients with clinical stage N0 papillary cancer.

Materials and methods. The main group included 50 patients with stage cT1–2N0M0 primary papillary thyroid cancer. Dissected central lymph nodes of the patients prior to formalin fixation were extracted from the sample and inserted in individual paraffin blocks. Apart from standard histological examination, pancytokeratin level was measured immunohistochemically in the lymph nodes. The control group consisted of 200 patients for whom dissected central cell tissue was sectioned into blocks after formalin fixation. The number of lymph nodes in the dissected sample was measured by a pathomorphologist.

Results. In the main group, the number of lymph nodes in the sample varied between 6 and 37 with mean of 20.7 ± 6.8 ; in the control group the number was lower: 3–25, mean 9.8 ± 5.1 ($p = 0.000$). In the main group, hidden metastases were detected more frequently than in the control group: in 30 (60 %) and 68 (34 %) cases, respectively ($p = 0.001$). In 20 (40 %) patients, immunohistochemical examination showed new metastases. Use of this method allowed to detect 1 to 7 additional metastases (mean 2.4 ± 1.5 lymph node lesions).

Conclusion. Use of targeted dissection with extraction of lymph nodes led to significant increase in their numbers in the samples, and immunohistochemical examination allowed to detect a large number of hidden metastases in the central lymph nodes.

Keywords: papillary thyroid cancer, hidden lymphnode metastasis, immunohistochemical examination, pancytokeratin

For citation: Galushko D.A., Asmaryan H.G., Melnikova N.V., Lazukina I.A. The clinical significance of the features of the morphological study and immunohistochemical determination of pancytokeratin in the lymph nodes of the central zone in papillary thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):17–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-17-27

Введение

Папиллярный рак представляет собой наиболее распространенную опухоль щитовидной железы и составляет 89,8 % злокачественных новообразований данного органа [1]. Эта карцинома характеризуется высокой частотой метастазирования, преимущественно в регионарные лимфатические узлы (ЛУ), которая ранее достигала более 70 % [2]. Совершенствование методов диагностики привело к тому, что все больше карцином выявляется на ранних стадиях, когда размеры опухоли еще малы, а регионарные и отдаленные метастазы по данным клинического обследования отсутствуют. В то же время частота скрытого метастатического поражения ЛУ центральной зоны весьма высока и варьирует в пределах 22,3–46,7 % [3–4]. Это объясняется особенностями пре- и паратрахеальных ЛУ, размеры которых в норме и на начальных этапах развития метастазов значительно меньше паравазальных и находятся на границе разрешающих способностей современных ультразвуковых аппаратов, компьютерных и магниторезонансных томографов. Максимальный размер ЛУ VI группы редко превышает 5 мм и чаще составляет 3,0–3,5 мм. По данным M.J. Jeon и соавт., средний размер метастазов равен 3 мм [5], а согласно результатам исследования S.T. Kim и соавт., средний размер центральных ЛУ – 0,39 см [6].

По данным J.E. Ahn и соавт., чувствительность, специфичность и диагностическая точность компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) при оценке ЛУ VI уровня ниже, чем латеральных шейных ЛУ: 74, 44 и 64 % против 78, 78 и 78 %, и 55, 69, 60 % против 65, 82, 71 % соответственно. Авторы делают вывод, что применение КТ позволяет получить информацию, дополняющую данные сонографии, что важно для определения тактики лечения [7].

Число ЛУ, удаляемых при билатеральной центральной лимфодиссекции, варьирует в широких пределах и зависит от анатомических особенностей, наличия сопутствующего хронического аутоиммунного тиреоидита, качества выполнения операции и морфологического исследования (табл. 1).

Наиболее интересно анатомическое исследование бразильских авторов M.R. Tavares и соавт., в которое включены 30 трупов. Количество ЛУ центральной зоны было максимальным, колебалось от 3 до 42 и в среднем составило 22 ± 10 . Средний размер наименьших ЛУ был равен $2,20 \pm 1,12$ мм [8].

Основой диагностики скрытых метастазов является традиционное гистологическое исследование. Однако данный метод ограничен количеством выполняемых срезов, поэтому некоторые участки опухоли могут быть пропущены, особенно микрометастазы,

Таблица 1. Количество лимфатических узлов (ЛУ), в том числе метастатических, удаленных при двусторонней центральной лимфодиссекции, по данным литературы

Table 1. Number of lymph nodes (LNs), including metastatic, resected during central bilateral lymph node dissection per literature data

Источник, год публикации Source, publication year	Количество удаленных ЛУ центральной зоны (диапазон) Number of resected central LNs (range)	Количество метастазов Number of metastases	Частота метастазирования, % Frequency of metastases, %
M.R. Tavares и соавт., 2014 [8] (анатомическое исследование) M.R. Tavares et al., 2014 [8] (anatomical study)	22 ± 10 (3–42)	—	—
B.M. Sadowski и соавт., 2009 [9] B.M. Sadowski et al., 2009 [9]	11,2	2	46,7
M.J. Jeon и соавт., 2013 [5] M.J. Jeon et al., 2013 [5]	9 (6–13)	3 (2–5,5)	45,1
P.G. Galo и соавт., 2014 [10] P.G. Galo et al., 2014 [10]	7,5	3,5	30,7
B. Bilezikçi и соавт., 2016 [11] B. Bilezikçi et al., 2016 [11]	11 ± 5,7 (2–49)	—	40
C.M. Hall и соавт., 2016 [12] C.M. Hall et al., 2016 [12]	12,5 (1–57)	—	39,8
H.S. Yoo и соавт., 2017 [13] H.S. Yoo et al., 2017 [13]	9,25 ± 9,41	1,48 ± 5,12	37,2
C.M. Zheng и соавт., 2017 [14] C.M. Zheng et al., 2017 [14]	7,14 ± 6,23 (2–40)	1,13 ± 2,35 (1–21)	37,7

которые экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определены как фокусы карциномы в ЛУ размером ≤2 мм. Дополнительную информацию можно получить при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании. Так, ИГХ-метод является стандартом оценки сигнальных ЛУ при меланоме [15]. Его роль при папиллярном раке щитовидной железы практически не изучена. L. Pomorski и соавт. в 2005 г. опубликовали результаты работы, в которой определяли экспрессию тиреоглобулина в удаленных ЛУ с помощью ИГХ-метода и полимеразной цепной реакции (ПЦР). В группе из 21 пациента при традиционном гистологическом исследовании метастазы были выявлены только у 7 больных, в то время как при ИГХ-исследовании и ПЦР — у всех больных [16].

Дискутабельным является вопрос о влиянии наличия регионарных метастазов на развитие рецидива и показатели выживаемости. Согласно результатам исследования G.W. Randolph и соавт., частота возникновения рецидивов при поражении 1–4 ЛУ составила 4 %, при поражении ≥5 ЛУ — 19 %. Также неблагоприятным фактором, ухудшающим прогноз, явилось наличие экстранодальной инвазии, увеличивающей частоту развития рецидива до 24 % [17].

В ретроспективном мультицентровом исследовании, проведенном в Корее, в которое были включены 3282 пациента, частота развития рецидивов у больных

с pN1a через 5 и 10 лет составила 6,3 и 13,8 % соответственно, что было достоверно выше по сравнению с данными пациентов с pN0: у них рецидивы выявлены в 1,6 и 3,6 % случаев соответственно. Существенное влияние на возникновение рецидива оказывает количество метастазов в регионарных ЛУ. При наличии ≥2 регионарных метастазов этот показатель в 5- и 10-летний срок составил 8,8 и 16,8 % соответственно, а при наличии 1 метастаза или отсутствии метастазов — 1,4 и 4 % соответственно [18].

В исследовании M.J. Jeon и соавт., в котором участвовали 184 больных, было показано, что основным фактором, влияющим на развитие рецидива, является отношение метастатических ЛУ к общему количеству удаленных ЛУ, даже если они были представлены микрометастазами. Достоверно больше рецидивов наблюдалось при их соотношении >0,4 [5].

Таким образом, наличие метастазов в регионарных ЛУ при папиллярном раке может влиять на прогноз заболевания, а их максимально корректная идентификация после выполнения лимфодиссекции является актуальной проблемой и требует проведения дополнительных исследований.

Цель исследования — оценить влияние особенностей гистологического исследования и определения уровня панцитокератина с помощью ИГХ-исследования на частоту выявления скрытых метастазов папиллярного

рака в регионарные ЛУ центральной зоны у больных папиллярным раком с клинической стадией N0.

Материалы и методы

В исследование включены 250 больных с впервые выявленным папиллярным раком щитовидной железы стадии T1–2N0M0, согласно классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-й редакции. Пациентам выполняли УЗИ щитовидной железы и ЛУ шеи, КТ органов грудной клетки без контрастирования, оценку гормонального статуса. Наличие сосочковой карциномы было подтверждено цитологическим и гистологическим методами. Пациенты имели опухоль размером ≤ 4 см, ограниченную щитовидной железой, без признаков регионарного и отдаленного метастазирования. Согласно протоколу научного исследования Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России, с 2012 г. всем больным на 1-м этапе выполняли хирургическое вмешательство в объеме тиреоидэктомии с профилактической билатеральной центральной шейной лимфодиссекцией.

Основная группа представлена 50 пациентами, которым проводили лечение в Российском научном центре рентгенорадиологии Минздрава России в период с 2019 по 2021 г. У этих больных до фиксации в формалине ЛУ выделялись из препарата оперирующим хирургом под бинокулярным увеличением и распределялись на 3 группы: паратрахеальные справа, паратрахеальные слева и преларингеальные (рис. 1).

После фиксации в растворе 10 % нейтрального буферного формалина и стандартной проводки каждую группу ЛУ помещали в отдельный парафиновый блок (рис. 2). После депарафинирования срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали растворами гематоксилина и эозина (рис. 3).

Гистологические заключения формулировались в соответствии с гистологической классификацией опухолей щитовидной железы ВОЗ 4-го пересмотра. Дополнительно для выявления метастазов рака щитовидной железы в регионарных ЛУ использовали ИГХ-исследование. Срезы материала парафиновых блоков толщиной 4 мкм окрашивали на иммуногистостейнере BondMax (Leica Microsystems, Германия) с применением первичных антител к мультицитокератинам (клоны AE1 и AE3, антитела Бонд к мультицитокератинам (AE1/AE3), 7 мл), системы обнаружения BOND Polymer Refine Detection по протоколу F и хромогена DAB (3,3'-диаминобензидина тетрагидрохлорида гидрат). Предварительную обработку ферментами выполняли с использованием раствора BOND Enzyme 1 в течение 10 мин. Положительным признавалось коричневое окрашивание цитоплазмы эпителиальных клеток (рис. 4, 5).

В контрольную группу вошли 200 пациентов. В этой группе после фиксации в формалине центральная клетчатка нарезалась блоками 1×1 см, из которых делалось по 2 среза. Количество ЛУ определял патоморфолог.

Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 2.

Согласно данным, представленным в табл. 1, в основной и контрольной группах отсутствовали различия по полу, возрасту, размеру первичной опухоли, частоте мультицентрического роста, наличию/отсутствию капсулы опухоли и экстраклеточной инвазии, что свидетельствует об их однородности и возможности проведения сравнительного анализа.

Результаты

Количество ЛУ в препарате в основной группе колебалось от 6 до 37 и составило в среднем $20,7 \pm 6,8$, в то время как в группе контроля данный показатель

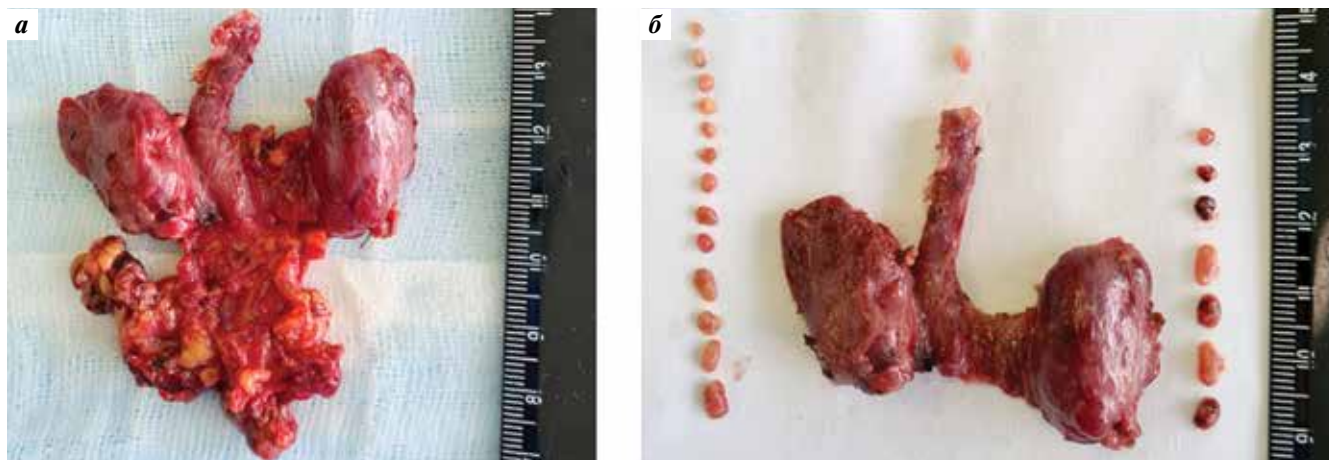


Рис. 1. Удаленные препараты: а — щитовидная железа, удаленная единым блоком с центральной клетчаткой; б — препарат после выделения преларингеальных и паратрахеальных (справа и слева) лимфатических узлов

Fig. 1. Resected specimens: a — thyroid removed in a single block with the central cellular tissue; б — specimen after extraction of prelaryngeal and paratracheal (on the right and left) lymph nodes



Рис. 2. Парафиновый блок с группой лимфатических узлов и гистологический стеклопрепарат, окрашенный растворами гематоксилина и эозина

Fig. 2. Paraffin block with a group of lymph nodes and histological glass specimen stained with hematoxylin and eosin solutions

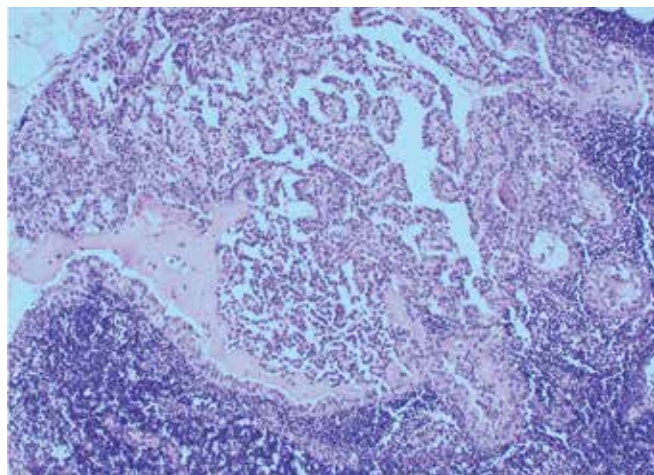


Рис. 3. Гистологическое исследование: метастаз папиллярного рака щитовидной железы в лимфатическом узле. Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 10$

Fig. 3. Histological examination: papillary thyroid cancer metastasis in the lymph node. Hematoxylin and eosin staining. $\times 10$

варьировал в пределах 3–25 (в среднем $9,8 \pm 5,1$), что достоверно меньше ($p = 0,000$). Проведение патоморфологического исследования и ИГХ-исследования в основной группе позволило выявить в среднем $4,1 \pm 6,0$ и $4,7 \pm 5,5$ скрытых метастазов соответственно. Однако их количественное распределение было неправильным в связи с тем, что у 2 больных наблюдалось много пораженных ЛУ (20 и 26). В группе контроля метастазов было выявлено значительно меньше – $2,5 \pm 2,1$ ($p = 0,005$), что, вероятно, объясняется меньшим количеством исследованных ЛУ (табл. 3).

При плановом гистологическом исследовании скрытые метастазы в основной группе выявлялись чаще, чем

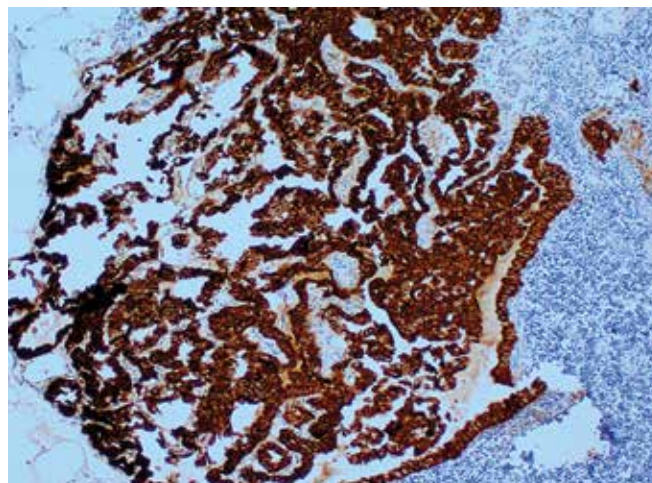


Рис. 4. Положительная экспрессия общего цитокератина в лимфатическом узле с метастазом папиллярного рака. $\times 10$

Fig. 4. Positive total cytokeratin expression in the lymph node with papillary cancer metastasis. $\times 10$

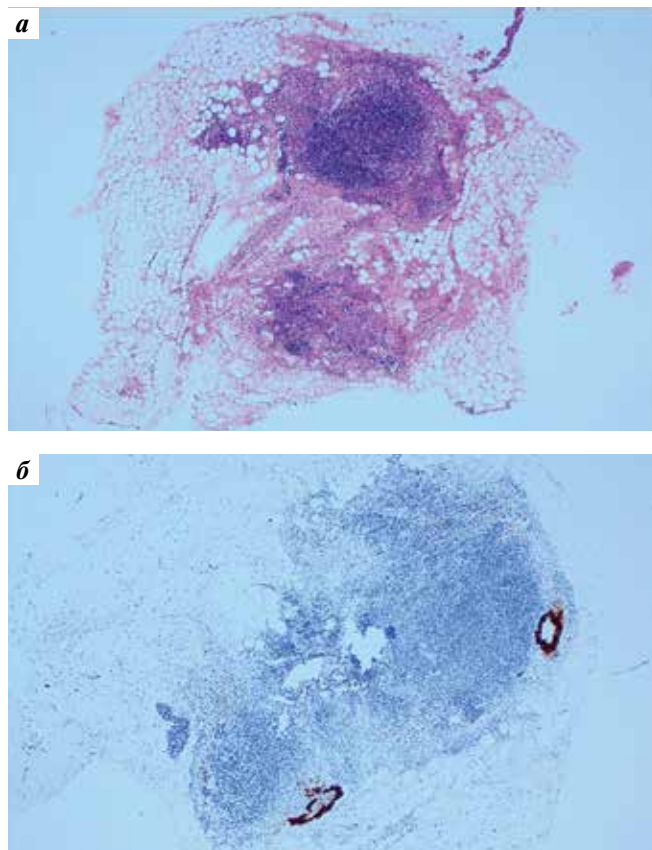


Рис. 5. Исследования лимфатического узла: а – гистологическое (окраска гематоксилином и эозином; лимфатический узел без признаков опухолевого роста); б – иммуногистохимическое (выявлен микрометастаз папиллярного рака, обнаружена положительная экспрессия общего цитокератина в опухолевых клетках)

Fig. 5. Lymph node examination: a – histological (hematoxylin and eosin staining; lymph node without signs of tumor growth); б – immunohistochemical (micro-metastasis of papillary cancer, positive total cytokeratin expression in tumor cells)

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Table 2. Clinical characteristics of the patients in the main and control groups

Показатель Characteristic	Основная группа (n = 50) Main group (n = 50)	Контрольная группа (n = 200) Control group (n = 200)	p	χ^2
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%):				
женщины women	44 (88)	178 (89)	0,96	0,003
мужчины men	6 (12)	22 (11)		
Средний возраст, лет (диапазон) Mean age, years (range)	49,3 ± 15,5 (18–79)	51,2 ± 13,5 (20–81)	0,389	—
Возраст, абс. (%): Age, abs. (%):				
<55 лет <55 years	33 (66)	113 (56,5)	0,29	1,121
≥55 лет ≥55 years	17 (34)	87 (43,5)		
Размер опухоли, абс. (%): Tumor size, abs. (%):				
≤1 см ≤1 cm	25 (50)	98 (49)	0,956	0,09
1,1–2,0 см 1,1–2,0 cm	20 (40)	84 (42)		
>2 см >2 cm	5 (10)	18 (9)		
Количество опухолевых узлов, абс. (%): Number of tumor lesions, abs. (%):				
солитарная опухоль solitary tumor	35 (70)	143 (71,5)	0,972	0,001
мультицентрический рост опухоли multicentric tumor growth	15 (30)	57 (28,5)		
Наличие капсулы узла, абс. (%): Presence of lesion capsule, abs. (%):				
есть present	12 (24)	62 (31)	0,426	0,635
нет absent	38 (76)	138 (69)		
Экстратиреоидная инвазия, абс. (%): Extrathyroid invasion, abs. (%):				
есть present	24 (48)	79 (39,5)	0,352	0,868
нет absent	26 (52)	121 (60,5)		

в контрольной: в 23 (46 %) и 68 (34 %) случаях соответственно, но различия не были статистически значимы ($p = 0,128$; $\chi^2 = 2,311$). В ходе ИГХ-исследования у 7 (14 %) пациентов основной группы с pN0 определены регионарные метастазы. Таким образом, общее число больных со скрытыми метастазами составило 30 (60 %) человек, что достоверно больше, чем в основной группе ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,281$). Распределение пациентов основной группы в зависимости от результатов гистологического исследования и ИГХ-исследования представлено в табл. 4.

Следует отметить, что среди 7 пациентов с pN0 по данным гистологического исследования выявленные депозиты опухоли в ЛУ были преимущественно представлены микрометастазами (6 случаев). Количество новых метастазов, обнаруженных с помощью ИГХ-метода, и их характер представлены в табл. 5.

Согласно данным, представленным в табл. 5, только у 1 пациента наблюдались и макро-, и микрометастаз.

По результатам традиционного гистологического исследования у 23 больных с метастазами преобладали макрометастазы (21 случай). Кроме того, в этой группе

Таблица 3. Сравнение количества удаленных лимфатических узлов (ЛУ), метастазов и частоты метастазирования в основной и контрольной группах

Table 3. Comparison of the number of resected lymph nodes (LNs), metastases, and metastasis frequency in the main and control group

Показатель Characteristic	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>	χ^2
Среднее количество удаленных ЛУ (диапазон) Mean number of resected LNs (range)	20,7 ± 6,8 (6–37)	9,8 ± 5,1 (3–25)	0,000	—
Среднее количество пораженных ЛУ (диапазон) Mean number of metastatic LNs (range)	4,7 ± 5,5 (1–26)	2,5 ± 2,1 (1–14)	0,005	—
Число больных со скрытыми метастазами, абс. (%) Number of patients with hidden metastases, abs. (%)	30 (60)	68 (34)	0,001	10,281

Таблица 4. Распределение пациентов основной группы в зависимости от результатов гистологического и иммуногистохимического исследований

Table 4. Main group patient distribution per the results of histological and immunohistochemical examinations

Показатель Characteristic	Гистологическое исследование Histological examination	Иммуногистохимическое исследование Immunohistochemical examination
N0, абс. (%) N0, abs. (%)	27 (54)	20 (40)
N1a, абс. (%) N1a, abs. (%)	23 (46)	30 (60)
Макрометастазы, абс. (%) Macrometastases, abs. (%)	21 (42)	22 (44)
Микрометастазы, абс. (%) Micrometastases, abs. (%)	1 (2)	8 (16)
Количество пораженных ЛУ, <i>n</i> Number of metastatic LNs, <i>n</i>	94	141

Таблица 5. Количество и характер скрытых метастазов, выявленных в ходе иммуногистохимического исследования, у пациентов основной группы с pN0, *n*

Table 5. Number and type of hidden metastases detected during immunohistochemical examination in the main group patients with pN0, *n*

Пациент Patient	Количество удаленных лимфатических узлов Number of resected lymph nodes	Количество метастазов по данным гистологического исследования Number of metastases per histological examination	Количество метастазов по данным иммуногистохимического исследования Number of metastases per immunohistochemical examination	Характер метастаза Metastasis type
1	20	0	1	Микрометастаз Micrometastasis
2	13	0	3	Микрометастаз Micrometastasis
3	23	0	3	Микрометастаз Micrometastasis
4	21	0	2	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
5	20	0	1	Микрометастаз Micrometastasis
6	37	0	2	Микрометастаз Micrometastasis
7	22	0	3	Микрометастаз Micrometastasis

Таблица 6. Количество скрытых метастазов в лимфатических узлах (ЛУ), выявленных в ходе гистологического и иммуногистохимического исследований, n

Table 6. Number of hidden metastases in the lymph nodes (LNs) detected during histological and immunohistochemical examinations, n

Пациент Patient	Количество удаленных ЛУ Number of resected LNs	Количество метастазов по данным гистологического исследования Number of metastases per histological examination	Количество метастазов по данным иммуногистохимического исследования Number of metastases per immunohistochemical examination	Количество дополнительных метастазов Number of additional metastases	Характер метастаза Metastasis type
1	15	5	6	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
2	16	4	5	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
3	23	17	20	3	Макрометастазы Macrometastases
4	10	2	3	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
5	29	1	6	5	Макрометастазы Macrometastases
6	17	8	9	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
7	22	2	4	2	Макрометастазы Macrometastases
8	27	2	4	2	Макрометастазы Macrometastases
9	26	2	5	3	Макрометастазы Macrometastases
10	27	1	3	2	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
11	8	2	5	2	Макрометастазы Macrometastases
12	15	2	3	1	Макро-/микрометастазы Macro-/micrometastases
13	24	1	8	7	Микрометастазы Micrometastases

в ходе ИГХ-исследования у 13 (56,5 %) пациентов выявлены дополнительные очаги папиллярного рака в других ЛУ (табл. 6).

Таким образом, у 20 (40 %) пациентов в ходе ИГХ-исследования выявлены новые метастазы. Суммарно обнаружены еще 47 пораженных ЛУ (50 % таких ЛУ, определенных при патоморфологическом исследовании). Применение ИГХ-исследования позволило дополнительно выявить от 1 до 7 новых метастазов, что составило в среднем $2,4 \pm 1,5$ пораженного ЛУ. У 10 (20 %) больных количество метастазов при гистологическом исследовании и ИГХ-исследовании совпало.

В целом у большинства из 30 (60 %) пациентов основной группы со скрытым поражением ЛУ центральной

зоны присутствовали макрометастазы — в 22 (73,3 %) случаях. Из них в 7 случаях встречались и макро-, и микрометастазы, а в 8 (26,7 %) — только микрометастазы.

У 20 (40 %) больных основной группы при гистологическом исследовании и ИГХ-исследовании в удаленных ЛУ центральной зоны метастазы выявлены не были.

Обсуждение

Как было показано выше, применение рутинной вырезки ЛУ по группам, которая проводилась под бинокулярным увеличением, способствовала существенному увеличению их количества для последующего исследования ($20,7 \pm 6,8$). Данный показатель сопоставим с количеством ЛУ, выявленных в анатомическом исследовании M.R. Tavares и соавт. — 22 ± 10 [8].

Согласно данным других авторов, среднее количество удаленных ЛУ центральной зоны варьировало в пределах 7,14–12,5; это сопоставимо с аналогичным показателем в контрольной группе нашего исследования ($9,8 \pm 5,1$) (см. табл. 1). Следует отметить, что в литературе, в том числе в консенсусе, посвященном терминологии и классификации центральной лимфодиссекции 2009 г., нет информации о количестве удаленных ЛУ, позволяющем признать качественное выполнение лимфодиссекции [19].

В этом смысле интересен тот факт, что как в анатомическом исследовании М. R. Tavares и соавт., так и в нашей работе были проанализированы данные пациентов с небольшим количеством ЛУ в препарате (минимально 3 и 6 соответственно), что сложно объяснить неудовлетворительным качеством выполненной операции [8]. И напротив, в нашей и названной выше работах описаны клинические случаи с большим количеством ЛУ (≥ 40). Такие существенные различия связаны, скорее всего, с анатомическими и клиническими особенностями больных, например, если операция выполнялась на фоне иммуносупрессивных состояний или реактивной гиперплазии лимфатического аппарата при хроническом аутоиммунном тиреоидите. Вероятно, эти нюансы ограничивают возможность введения норматива количества удаленных ЛУ, позволяющего судить о качестве выполненной лимфодиссекции.

В нашем исследовании, в том числе из-за большего количества ЛУ в препарате, количество выявленных метастазов оказалось достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной ($4,7 \pm 5,5$ против $2,5 \pm 2,1$). Выделенные ЛУ были скомпонованы в отдельные блоки; срезы проходили исключительно через лимфоидную ткань, таким образом практически полностью исключалось наличие «пустых» срезов. Приготовление дополнительных ИГХ-препаратов с окраской для выявления панцитокератина позволило обнаружить дополнительные очаги опухоли, представленные как микро-, так и макromетастазами у 20 (40 %) больных. Если при гистологическом исследовании определены 94 метастатических ЛУ, то при ИГХ-исследовании — до 141, что в 1,5 раза больше. Эти результаты согласуются с данными ИГХ-исследования пациентов с другими онкологическими заболеваниями, например с меланомой, при которой такой метод является рутинным для выявления метастазов в сигнальных ЛУ [15].

Следует отметить, что у 14 % пациентов с pN0 в ходе ИГХ-исследования были выявлены метастазы. Таким образом, частота метастазирования увеличилась

с 46 до 60 %, что значительно выше, чем аналогичный показатель в контрольной группе (34 %).

Столь высокий процент скрытого метастазирования, казалось бы, должен обуславливать широкое применение профилактической центральной лимфодиссекции у пациентов с папиллярным раком категории cN0. Однако, согласно современным рекомендациям (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020, American Thyroid Association (ATA), 2015, «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых», 2017 г.), при начальных стадиях сосочковой карциномы превентивное вмешательство на лимфатическом аппарате не предусмотрено. Выполнение данной процедуры показано при наличии подтвержденных метастазов, размере опухоли ≥ 4 см и явной экстрагиреоидной инвазии. Объясняется это тем, что в довольно большом количестве исследований не было выявлено увеличения показателей выживаемости и числа рецидивов после превентивного удаления клетчатки VI уровня (при повышении риска развития послеоперационного гипопаратиреоза). Однако исследований, посвященных данной теме, в том числе рандомизированных, с долгосрочными периодами наблюдения (20–30 лет), к настоящему времени нет. В статье E. L. Mazzaferri и S. M. Jhiang, опубликованной в 1994 г., частота рецидивов за 30-летний период наблюдения при различных стадиях дифференцированного рака независимо от объема проведенного лечения составляет 30 % [20].

По данным S. Noguchi и соавт., даже у пациентов с микрокарциномой размером 6–10 мм частота рецидивов при 35-летнем наблюдении составила 14 %, а у больных старше 55 лет данный показатель достиг 40 % [21].

Заключение

Как показало наше исследование, применение вырезки с прицельным выделением отдельных ЛУ в основной группе привело к значимому увеличению их числа в препарате по сравнению с контрольной группой: $20,7 \pm 6,8$ против $9,8 \pm 5,1$ ($p = 0,000$). Проведение ИГХ-исследования позволило выявить больше метастазов в основной группе по сравнению с группой контроля: $4,7 \pm 5,5$ и $2,5 \pm 2,1$ соответственно ($p = 0,005$). В основной группе пациентов со скрытыми метастазами в ЛУ центральной зоны было больше, чем в контрольной: 30 (60 %) против 68 (34 %) ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,281$). Однако противоречивость данных литературы диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.

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

- Noone A.M., Howlader N., Krahcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2018. Available at: <https://seer.cancer.gov/csr/1975-2015/>.
- Noguchi S., Noguchi A., Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer* 1970;26(5):1053–60. DOI: 10.1002/1097-0142(197011)26:5<1053::aid-cncr2820260513>3.0.co;2-x
- Lang B.H., Chan D.T., Wong K.P. et al. Predictive factors and pattern of locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4181–7. DOI: 10.1245/s10434-014-3872-6
- Vergez S., Sarini J., Percodani J. et al. Lymph node management in clinically node-negative patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(8):777–82. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.06.015
- Jeon M.J., Yoon J.H., Han J.M. et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2013;168(2):219–25. DOI: 10.1530/EJE-12-0744
- Kim S.T., Cheon B.K., Lee H.S. et al. Subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma evaluated as cT1aN0 by preoperative imaging study. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6(2):121–5. DOI: 10.11106/jkta.2013.6.2.121
- Ahn J.E., Lee J.H., Yi J.S. et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 2008;32(7):1552–8. DOI: 10.1007/s00268-008-9588-7
- Tavares M.R., Cruz J.A., Waisberg D.R. et al. Lymph node distribution in the central compartment of the neck: an anatomic study. *Head Neck* 2014;36(10):1425–30. DOI: 10.1002/hed.23469
- Sadowski B.M., Snyder S.K., Lairmore T.C. Routine bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer. *Surgery* 2009;146(4):696–703. DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.046
- Calò P.G., Pisano G., Medas F. et al. Total thyroidectomy without prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid cancer: is it an adequate treatment? *World J Surg Oncol* 2014;12:152. DOI: 10.1186/1477-7819-12-152
- Bilezikçi B., İlhan S., Özbaş et al. The number of lymph nodes and relationship with presence of thyroiditis and thymic tissue in the central neck dissection materials for thyroid papillary carcinoma: pathologic analysis. *Int J Clin Med* 2016;7(9):566–76. DOI: 10.4236/ijcm.2016.79062
- Hall C.M., Snyder S.K., Maldonado Y.M., Lairmore T.C. Routine central lymph node dissection with total thyroidectomy for papillary thyroid cancer potentially minimizes level VI recurrence. *Surgery* 2016;160(4):1049–58. DOI: 10.1016/j.surg.2016.06.042
- Yoo H.S., Shin M.C., Ji Y.B. et al. Optimal extent of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma: comparison of unilateral versus bilateral central neck dissection. *Asian J Surg* 2018;41(4):363–9. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.03.002
- Zheng C.M., Ji Y.B., Song C.M. et al. Number of metastatic lymph nodes and ratio of metastatic lymph nodes to total number of retrieved lymph nodes are risk factors for recurrence in patients with clinically node negative papillary thyroid carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2018;11(1):58–64. DOI: 10.21053/ceo.2017.00472
- Swetter S.M., Thompson J.A., Albertini M.R. et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(4):364–76. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0018
- Pomorski L., Kaczka K., Piaskowski S. et al. Detection of lymph node metastases of papillary thyroid cancer—comparison of the results of histopathology, immunohistochemistry and reverse transcription-polymerase chain reaction – a preliminary report. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390(3):209–15. DOI: 10.1007/s00423-004-0528-1
- Randolph G.W., Duh Q.Y., Heller K.S. et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012;22(11):1144–52. DOI: 10.1089/thy.2012.0043
- Hwangbo Y., Kim J.M., Park Y.J. et al. Long-term recurrence of small papillary thyroid cancer and its risk factors in a Korean multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(2):625–33. DOI: 10.1210/jc.2016-2287
- Carty S.E., Cooper D.S., Doherty G.M. et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1153–8. DOI: 10.1089/thy.2009.0159
- Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1995;106:151–68.
- Noguchi S., Yamashita H., Uchino S., Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2008;32(5):747–53. DOI: 10.1007/s00268-007-9453-0

Вклад авторов

Д.А. Галушко: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение хирургических вмешательств, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.Г. Асмарян: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение хирургических вмешательств, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, редактирование;

Н.В. Мельникова: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение морфологических исследований, анализ полученных данных;

И.А. Лазукина: сбор материала, выполнение морфологических исследований.

Authors' contribution

D.A. Galushko: development of the concept and design of the study, performing surgical interventions, collecting material, statistical data processing, analysis of the data obtained, article writing;

A.G. Asmaryan: development of the concept and design of the study, performing surgical interventions, collecting material, statistical data processing, analysis of the data obtained, article editing;

N.V. Melnikova: developing the concept and design of the study, performing morphological studies, analysis of data obtained;

I.A. Lazukina: collecting material, performing morphological studies.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Галушко / D.A. Galushko: <https://orcid.org/0000-0002-4484-9423>

А.Г. Асмарян / H.G. Asmaryan: <https://orcid.org/0000-0003-0344-9738>

Н.В. Мельникова / N.V. Melnikova: <https://orcid.org/0000-0003-1193-352X>

И.А. Лазукина / I.A. Lazukina: <https://orcid.org/0000-0003-2350-8141>

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Russian Scientific Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 08.02.2022. **Принята к публикации:** 28.05.2022.

Article submitted: 08.02.2022. **Accepted for publication:** 28.05.2022.

Особенности клинического течения и прогноз рака языка у женщин молодого возраста

М.А. Кропотов¹, Л.П. Яковлева², Д.А. Сафаров¹, О.А. Саприна¹, Д.А. Пешко¹, А.В. Ходос²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Давид Афатдинович Сафаров SafarowD@mail.ru

Введение. В последнее время отмечаются изменения в эпидемиологии рака языка. Возрастает заболеваемость среди некурящих и не злоупотребляющих алкоголем женщин молодого возраста. На сегодняшний день этиология и патогенез развития опухоли в данной нозологической группе неясны, что требует детального анализа эпидемиологических и клинических данных.

Цель исследования – проанализировать клинический материал по заболеваемости раком языка среди молодых женщин (до 45 лет) за 10-летний период и оценить распространенность данной патологии в названной группе, применяемые методы лечения и реконструкции и определить прогноз.

Материалы и методы. В исследование вошли 68 пациенток с плоскоклеточным раком языка, прошедших лечение с 2010 по 2020 г. Средний возраст больных составил 36,8 года (от 18 до 45 лет; медиана 39 лет). Ни одна включенная в исследование пациентка не имела в анамнезе фактов злоупотребления алкоголем и табакокурения. У 32 (47,1 %) больных первичный диагноз был установлен на I–II стадии заболевания, у 36 (52,9 %) – на III–IV.

Результаты. В последние 10 лет наблюдается тенденция к увеличению частоты заболеваемости раком языка среди женщин молодого возраста. В 2010 г. выявлено 2 случая заболевания, в 2019 г. – 13, в 2020 г. – 14. Среднее время наблюдения за пациентками – 40 мес (медиана 32 мес). Показатели общей 5-летней выживаемости за данный период наблюдения составили $72,5 \pm 6,5$ %, безрецидивной 5-летней выживаемости – $66,5 \pm 6,6$ %.

Заключение. Рост заболеваемости плоскоклеточным раком языка среди некурящих женщин молодого возраста становится новым эпидемиологическим трендом во всем мире. Этиологические и патогенетические факторы данного явления не изучены, что требует проведения крупных многоцентровых исследований для получения статистически значимых результатов. Раннее обращение за медицинской помощью в данной социальной группе позволяет проводить адекватное хирургическое вмешательство, однако обязывает специалиста по опухолям головы и шеи уделять все большее внимание вопросам реконструктивной хирургии, качественной и ранней реабилитации пациентов, позволяющей сохранить высокий уровень их жизни, работоспособность и социальную активность.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта, рак языка, женщины молодого возраста, опухоли головы и шеи

Для цитирования: Кропотов М.А., Яковлева Л.П., Сафаров Д.А. и др. Особенности клинического течения и прогноз рака языка у женщин молодого возраста. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):28–36. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-28-36

Features of the clinical course and prognosis of tongue cancer in young women

M.A. Kropotov¹, L.P. Yakovleva², D.A. Safarov¹, O.A. Saprina¹, D.A. Peshko¹, A.V. Khodos²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

Contacts: David Afatdinovich Safarov SafarowD@mail.ru

Introduction. In recent times, changes in epidemiology of tongue cancer have been observed. Morbidity among non-smoking and non-abusing alcohol young women have been rising. Currently, etiology and pathogenesis of tumor development in this nosological group are unclear and require detailed analysis of epidemiologic and clinical data.

Aim. To analyze the clinical material on the incidence of tongue cancer among young women (under 45 years old) over a 10-year period and assess the prevalence of this pathology in this group, the methods of treatment and reconstruction used, and determine the prognosis.

Materials and methods. The study included 68 female patients with squamous cell carcinoma of the tongue who received treatment between 2010 and 2020. Mean age was 36.8 years (between 18 and 45 years; median – 39 years). None of the patients had history of alcohol abuse or smoking. In 32 (47.1 %) patients, primary diagnosis was made at stages I–II, in 36 (52.9 %) at stages III–IV.

Results. In the last 10 years, a trend towards increased morbidity of tongue cancer among young women have been observed. In 2010, 2 cases of the disease were detected, in 2019–13, in 2020–14. Mean follow-up duration was 40 months (median 32 months). Overall 5-year survival in this period was 72.5 ± 6.5 %, recurrence-free 5-years survival was 66.5 ± 6.6 %.

Conclusion. Increase on tongue cancer morbidity among young non-smoking women is a new epidemiological trend worldwide. Etiological and pathogenetic factors of this trend have not been studied and require large multicenter studies for obtaining statistically significant results. Early medical resource utilization in this social group allows to perform adequate surgical intervention but requires the head and neck tumor specialist to pay attention to reconstructive surgery, quality and early patient rehabilitation allowing to preserve high quality of life, capacity for work and social activity.

Keywords: cancer of the oral mucosa, tongue cancer, young women, head and neck tumors

For citation: Kropotov M.A., Yakovleva L.P., Safarov D.A. et al. Features of the clinical course and prognosis of tongue cancer in young women. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):28–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-28-36

Введение

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта является одним из наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований в мире и занимает среди них 6-е место [1]. Опухоли данной локализации характеризуются агрессивным клиническим течением и представляют серьезную угрозу для жизни: меньше 60 % пациентов переживают 5-летний срок наблюдения [2]. Опухоль может исходить из различных отделов слизистой оболочки полости рта, но чаще всего локализуется в слизистой оболочке языка. Данные опухоли являются также наиболее прогностически неблагоприятными [3].

Исторически рак языка преимущественно развивался у мужчин старшей возрастной группы вследствие воздействия факторов риска: курения и употребления алкоголя. Однако в связи с антитабачной кампанией, развернувшейся в мире, этот устоявшийся тренд меняется. Эпидемиологические исследования показывают, что в последние годы увеличивается количество больных раком языка молодого возраста, особенно среди женщин, и это без влияния традиционных факторов риска [4, 5]. Вирус папилломы человека, по данным проведенных исследований, не является этиологическим фактором при раке слизистой оболочки полости рта [6].

Феномен роста заболеваемости раком слизистой оболочки полости рта молодых пациентов представляет значительный интерес для специалистов. Анализ канцер-регистров 22 стран, включавший 89 212 пациентов, показал статистически значимое увеличение заболеваемости раком языка лиц моложе 45 лет в 14 странах, что позволило нам сделать вывод о существовании синдрома рака языка молодых [7]. S.C. Patel и соавт. проанализировали базу данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) с 1975 по 2007 г. и выявили, что заболеваемость раком слизистой оболочки полости рта различных локализаций за этот период

оставалась стабильной. В то же время заболеваемость раком языка у женщин повысилась на 0,6 % ежегодно ($p < 0,05$), а у женщин до 45 лет — до 4,0 % ежегодно ($p < 0,05$), что определило ее суммарное увеличение за этот период на 111 % [4]. Авторы также отмечают интересный факт: опухоль языка у этой группы пациентов локализовалась исключительно в его средней трети на боковой поверхности.

Анализ 19 популяционных исследований, проведенных авторами 13 стран, позволил выявить 2–3-кратное увеличение заболеваемости раком слизистой оболочки полости рта у молодых пациентов без вредных привычек на фоне снижения частоты заболеваемости у больных группы риска (пожилых мужчин, курящих и злоупотребляющих алкоголем). У молодых женщин (до 45 лет) наиболее часто диагностировали рак подвижной части языка. Интересно, что доля этой группы пациентов в разных странах была различна: от 5,6 % в США до 13,5 % в Австралии и 29,1 % в Нигерии [8]. Эта тенденция характерна для большинства стран мира, несмотря на различия в образе, уровне жизни и климате. Например, мультицентровое исследование заболеваемости раком языка у молодых женщин стран Юго-Восточной Азии показало увеличение заболеваемости на 4,3 % ежегодно, что значительно выше, чем у мужчин (1,5 %). В результате за 10 лет заболеваемость в этой группе пациентов выросла на 68,9 %, а за 32 года — на 385 % [9].

Анализ различных этиологических факторов (семейный анамнез, факторы окружающей среды, наличие вируса папилломы человека, иммунодефицита, генетических нарушений) не позволил установить их связь с развитием опухоли. Анализ гендерных различий (гормональные изменения, различная реакция на стресс) также не выявил каких-либо закономерностей [8]. В то же время некоторые авторы отмечают, что тенденция к увеличению заболеваемости раком языка характерна в основном для развитых стран, где проводится

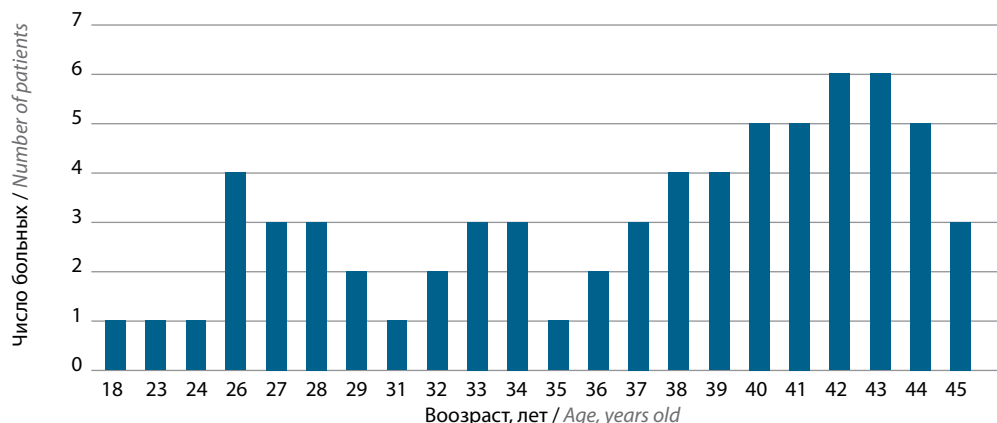


Рис. 1. Распределение пациенток с раком слизистой оболочки полости рта по возрасту

Fig. 1. Distribution of female patients with cancer of the oral mucosa per age

анти табачная кампания, на фоне снижения заболеваемости раком слизистой оболочки полости рта других локализаций (дно полости рта, щека, альвеолярный отросток). В связи с этим авторы делают вывод о том, что, вероятно, существуют новые этиологические или генетические факторы, запускающие карциногенез в клетках слизистой оболочки языка. Установление этих факторов позволит определить меры профилактики и подходы к лечению данного заболевания, которые могут отличаться от общепринятых [7].

Таким образом, на основании анализа данных литературы можно сделать вывод о том, что в последние десятилетия отмечается тенденция к изменению заболеваемости раком слизистой оболочки полости рта. При этом причины и этиологические факторы подобного изменения остаются неизвестными.

Цель исследования — проанализировать клинический материал по заболеваемости раком языка среди молодых женщин (до 45 лет) за 10-летний период и оценить распространенность данной патологии в названной группе, применяемые методы лечения и реконструкции и определить прогноз.

Материалы и методы

В исследование вошли 68 пациенток с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, прошедших лечение с 2010 по 2020 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России и Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы. Критериями включения были морфологически верифицированный рак слизистой оболочки полости рта, женский пол, возраст от 18 до 45 лет. Средний возраст больных, участвующих в исследовании, составил 36,8 года (от 18 до 45 лет; медиана 39 лет) (рис. 1). Ни у одной пациентки в анамнезе не было фактов злоупотребления алкоголем и табакокурения.

В ходе анализа нашего канцер-регистра мы выявили тенденцию к увеличению частоты заболеваемости в данной группе пациенток в течение последних 10 лет. Так, в 2010 г. выявлено 2 случая плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта у женщин до 45 лет, в 2018 г. — 11, в 2019 г. — 13, а в 2020 г. — 14 (рис. 2). Это соответствует общемировой тенденции к изменению эпидемиологии в данной нозологической группе: увеличению частоты развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта у некурящих и не злоупотребляющих алкоголем женщин молодого возраста [9–11].

У 14 (20,6 %) пациенток первичный диагноз был установлен на I–II стадии заболевания, у 36 (52,9) — на III–IV стадии. Что касается распространенности первичной опухоли, в 44 (66,2 %) случаях первичный очаг соответствовал критерию T1–2 по классификации Tumor, Node and Metastasis (TNM), а в 23 (33,8 %) — T3–4. Данные результаты несколько лучше статистических показателей ранней диагностики в общей популяции больных раком языка. Вероятно, это связано с более высокой комплаентностью женщин — склонностью к регулярному прохождению скринингового обследования и своевременному обращению к врачу при появлении первых симптомов заболевания [12, 13]. Стоит отметить, что у всех включенных в исследование пациенток опухолевый процесс локализовался в средней трети языка на боковой поверхности (рис. 3, 4).

По данным клинического обследования у 42 (61,8 %) больных не выявлено метастазов в регионарные лимфатические узлы. Наиболее часто распространение метастазов в регионарные лимфатические узлы соответствовало cN1 (26,5 % случаев), cN2b (8,8 % случаев), реже — cN2 (2,9 %) (табл. 1).

Результаты

Всем пациентам на I-м этапе проводилось хирургическое вмешательство. В зависимости от распространенности

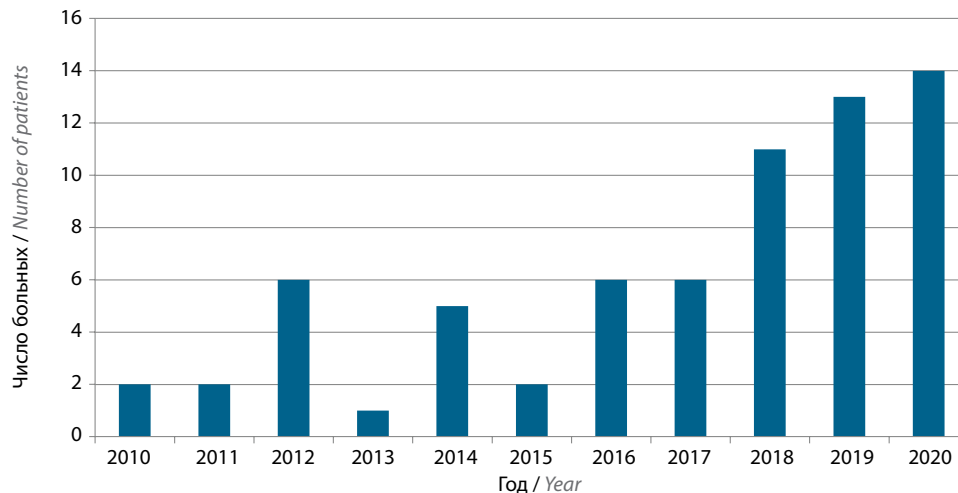


Рис. 2. Динамика выявляемости плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в 2010–2020 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Fig. 2. Dynamics of detection of squamous cell carcinoma of the oral mucosa in 2010–2020 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia



Рис. 3. Пациентка С., 26 лет, с раком языка T3N0M0

Fig. 3. Female patient S., 26 years, with tongue cancer T3N0M0

Таблица 1. Распределение пациенток с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от метастазов в лимфатические узлы, абс. (%)

Table 1. Distribution of female patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa per presence of lymph node metastases, abs. (%)

Т-стадия T-stage	N0	N1	N2	N3	Итого Total
T1	14 (73,7)	4 (21,0)	1 (5,3)	0 (0)	19 (28,0)
T2	18 (69,2)	8 (30,8)	0 (0)	0 (0)	26 (38,2)
T3	9 (47,4)	5 (26,3)	5 (26,3)	0 (0)	19 (28,0)
T4	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0 (0)	4 (5,8)
Всего Total	42 (61,8)	18 (26,5)	8 (11,7)	0	68 (100)



Рис. 4. Полость рта пациентки С. с раком языка T3N0M0. На боковой поверхности языка справа в средней трети определяется опухолевый инфильтрат с изъязвлением в центре размерами 2,5–4,5 см с распространением на заднюю треть языка и ткани дна полости рта

Fig. 4. Oral cavity of female patient S. with tongue cancer T3N0M0. On the lateral surface of the tongue on the right in the middle third tumor infiltrate with ulceration in the middle of size 2.5–4.5 cm with advancement to the posterior third of the tongue and tissue of the oral floor is observed

опухоли операцию выполняли в объеме удаления первичного опухолевого очага, профилактической или лечебной лимфодиссекции. У пациенток с заболеванием I стадии в 11 (91,6 %) случаях проводили только хирургическое вмешательство; в дальнейшем им было рекомендовано динамическое наблюдение. При заболевании II–III стадии чаще всего применяли комбинированное лечение с хирургическим вмешательством на I-м этапе и последующей лучевой терапией: у 14 (40,0 %) и 16 (45,8 %) пациенток соответственно. При заболевании IV стадии в 8 (38,0 %) случаях

Таблица 2. Вид лечения пациенток с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от стадии заболевания

Table 2. Type of treatment of female patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa depending on disease stage

Стадия Stage	Только хирургическое лечение (n = 12), абс. (%) Only surgical treatment (n = 12), abs. (%)	Комбинированное лечение (n = 35), абс. (%) Combination treatment (n = 35), abs. (%)	Комплексное лечение (n = 21), абс. (%) Comprehensive treatment (n = 21), abs. (%)	Всего (n = 68) Total (n = 68)
I	11 (91,6)	3 (8,6)	0	14 (20,6)
II	1 (8,4)	14 (40,0)	3 (14,3)	18 (26,5)
III	0 (0)	16 (45,8)	10 (47,6)	26 (38,2)
IV	0 (0)	2 (5,7)	8 (38,0)	10 (14,7)



Рис. 5. Виды пластики после операции на языке

Fig. 5. Types of plastic surgery after surgery on the tongue

проводили комплексное лечение с хирургическим вмешательством на 1-м этапе (табл. 2).

Поскольку у большинства пациенток, включенных в исследование, было заболевание ранней стадии, в 46,7 % случаев реконструктивный этап не проводился. В 11,2 % случаев для пластики применяли кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы, в 7 % — реваascularизированный лучевой ауто-трансплантат, в некоторых случаях — иные способы пластики (рис. 5). Необходимо отметить, что язык представляет собой важный, социально значимый орган,

выполняющий много функций, одной из которых является артикуляция. Проведение реконструктивного этапа при первичном хирургическом вмешательстве в довольно большом объеме у молодой социально активной женщины на сегодняшний день — один из важных этапов лечения, позволяющих значительно улучшить качество жизни пациентки, ускорить реабилитацию и возвращение к нормальной жизни [14–16]. С нашей точки зрения, в случаях, когда объем операции превышает стандартную гемиглосsectомию, проведение реконструктивного этапа улучшает функциональные результаты. Методом выбора реконструкции является применение лучевого ауто-трансплантата (рис. 6–11).



Рис. 6. Полость рта пациентки Л. с раком языка Т3N1M0. В средней трети подвижной части языка определяется опухоль смешанной формы роста размерами 3,0–5,0 см с распространением опухолевого инфильтрата на переднюю, заднюю трети языка и ткани дна полости рта. Опухолевый инфильтрат на 1,5 см не достигает до средней линии

Fig. 6. Oral cavity of female patient L. with tongue cancer T3N1M0. In the middle third of the mobile part of the tongue a tumor of mixed growth type of size 3.0–5.0 cm with advancement of tumor infiltrate into the anterior, posterior thirds and tissue of the oral floor is observed. Tumor infiltrate does not reach the middle line by 1.5 cm



Рис. 7. Этап операции пациентки Л. Полость рта. Вид раны после гемиглоссектомии с резекцией корня языка, тканей дна полости рта
Fig. 7. Stage of surgery of female patient L. Oral cavity. Wound after hemiglossectomy with resection of the root of the tongue, tissues of the oral floor



Рис. 8. Макропрепарат. Правая половина языка с тканями дна полости рта с опухолевым инфильтратом в центре. Удаленная клетчатка шеи справа с лимфатическими узлами и подчелюстной слюнной железой (I–III уровни)
Fig. 8. Gross specimen. Right half of the tongue with tissues of the oral floor and tumor infiltrate in the center. Resected cellular tissue of the neck on the right with lymph nodes and submandibular salivary gland (levels I–III)

Среднее время наблюдения за пациентками – 40 мес (медиана 32 мес). Показатели общей 5-летней выживаемости за данный период наблюдения составили $72,5 \pm 6,5 \%$, безрецидивной 5-летней выживаемости – $66,5 \pm 6,6 \%$. (рис. 12). Эти показатели являются довольно высокими для данной нозологической группы [17, 18], однако нужно учитывать, что 32 (47,1 %) пациентки, включенные в исследование, имели заболевание I–II стадии.



Рис. 9. Мобилизованный лучевой реваскуляризованный трансплантат в области левого предплечья размерами 9×5 см с нанесенными линиями дезэпидермизации для выделения анатомических отделов языка
Fig. 9. Mobilized radial revascularization transplant in the area of the left forearm, 9×5 cm, with de-epidermization lines for selection of anatomical parts of the tongue

Дорзальная часть языка / Dorsal tongue
 Нижняя часть языка / Lower part of the tongue
 Нижняя поверхность языка / Lower surface of the tongue
 Задняя треть языка / Posterior third of the tongue



Рис. 10. Полость рта пациентки Л. через 18 мес после окончания комплексного лечения. Правая половина языка замещена лучевым реваскуляризованным трансплантатом в правильном анатомическом положении
Fig. 10. Oral cavity of female patient L. 18 months after completion of complex treatment. Right half of the tongue is substituted by radial revascularization transplant in a correct anatomical position

Наиболее высокий показатель 5-летней безрецидивной выживаемости закономерно был зарегистрирован при заболевании I стадии ($85,7 \pm 9,4 \%$), а наиболее низкий – IV стадии ($50,0 \pm 15,8 \%$). Обращает на себя внимание тот факт, что показатель безрецидивной 5-летней выживаемости у больных раком III стадии был выше, чем при раке II стадии: $70,5 \pm 9,7 \%$ против $44,9 \pm 20,2 \%$ (рис. 13). Важно отметить, что при заболевании III стадии чаще возникали отдаленные метастазы, а более высокий уровень прогрессирования у больных с заболеванием II стадии обусловлен более частым локорегионарным рецидивом (см. рис. 13). Данное обстоятельство, вероятно, связано с тем, что 38,5 % пациенток с раком III стадии была проведена адъювантная лучевая терапия с конкурентными введениями



Рис. 11. Внешний вид пациентки Л. через 18 мес после окончания комплексного лечения. На шее справа в поперечном направлении — послеоперационный рубец, над яремной вырезкой — рубец после трахеостомии
Fig. 11. Appearance of female patient L. 18 months after completion of comprehensive treatment. On the neck on the right in the transverse direction — surgical scar, above the jugular notch — tracheostomy scar

цисплатина, в то время как 77,8 % пациенток с раком II стадии — адъювантная лучевая терапия в монорежиме (см. табл. 2). Как известно, добавление препаратов платины к лучевой терапии улучшает показатели локорегионарного контроля и отдаленные показатели выживаемости, даже у больных с заболеванием I–II стадии [19–21].

Всего за период наблюдения у 13 (19,1 %) больных был выявлен локорегионарный рецидив. Причем чаще всего местные рецидивы наблюдались у пациенток с заболеванием II–III стадии: в 27,8 (5/18) и 19,2 % (5/18) случаях соответственно. Отдаленные метастазы возникли у 6 (8,8 %) больных. Чаще всего они развивались у пациенток с местно-распространенными формами опухоли III и IV стадий: в 15,4 (4/26) и 10,0 % (1/10) соответственно (табл. 3).

В структуре прогрессирования преобладали локорегионарные рецидивы (68 % всех случаев прогрессирования). У 32 % пациенток выявлены отдаленные метастазы. Стоит отметить, что достижение высоких показателей отдаленного метастазирования отмечено у больных с высоким уровнем локорегионарного контроля.

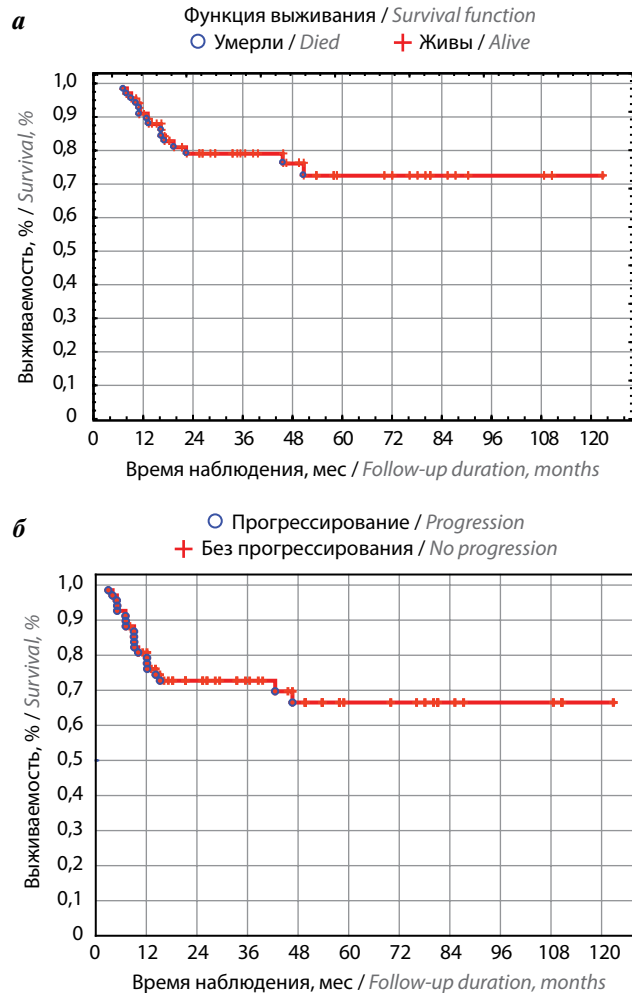


Рис. 12. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость пациенток с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта
Fig. 12. Overall (a) and recurrence-free (b) survival of female patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa

Таблица 3. Развитие локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов у пациенток с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от стадии заболевания
Table 3. Development of locoregional recurrence and distant metastases in female patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa depending on disease stage

Стадия Stage	Локорегионарный рецидив, абс. (%) Locoregional recurrence, abs. (%)	Отдаленные метастазы, абс. (%) Distant metastases, abs. (%)
I (n = 14)	2 (14,2)	0 (0)
II (n = 18)	5 (27,8)	1 (5,5)
III (n = 26)	5 (19,2)	4 (15,4)
IV (n = 10)	1 (10,0)	1 (10,0)
Всего (n = 68) Total (n = 68)	13 (19,1)	6 (8,8)

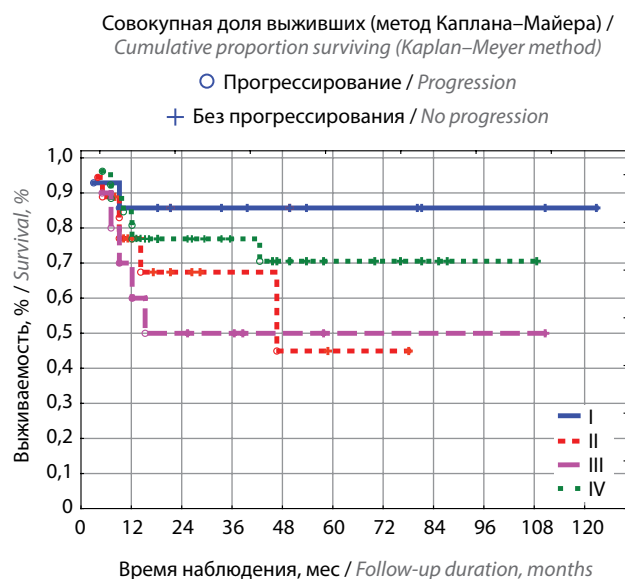


Рис. 13. Безрецидивная выживаемость пациенток с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от стадии заболевания

Fig. 13. Recurrence-free survival of female patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa depending on disease stage

По результатам 10-летнего периода наблюдения 16 (23,5 %) пациенток умерли от проявлений заболевания, 52 (76,5 %) — в настоящий момент живы. Шесть (8,8 %) больных умерли от прогрессирования заболевания (в связи с развитием отдаленных метастазов), а 10 (14,7 %) — от локорегионарного рецидива.

При анализе смертности в зависимости от стадии заболевания выявлены закономерно более удовлетворительные результаты у пациенток с заболеванием I стадии. Так, за период наблюдения умерли 1 (7,1 %) из 14 пациенток с заболеванием I стадии, 5 (27,7 %) из 18 —

II стадии, 5 (19,2 %) из 26 — III стадии. У больных с раком IV стадии смертность составила 50 % (5/10) [5].

Заключение

Изменение эпидемиологических аспектов рака слизистой оболочки полости рта является очевидным фактом, который отмечают специалисты многих крупных онкологических центров. Рост заболеваемости среди некурящих и не злоупотребляющих алкоголем женщин молодого возраста представляет собой казуистическое отклонение, особенно с учетом того, что на сегодняшний день не обнаружена корреляция этого явления с персистенцией вируса папилломы человека в слизистой оболочке эпителия полости рта. Молекулярно-генетический механизм, влияющий на патогенез заболевания в данной нозологической группе, также не определен. На сегодняшний день требуется проведение крупных многоцентровых исследований с набором адекватного количества клинического материала для получения статистически значимых результатов и анализа возможных причин данного явления.

На клиническое течение рака слизистой оболочки полости рта у молодых женщин влияет ранняя обращаемость за медицинской помощью, что позволяет диагностировать заболевание на начальных стадиях, когда есть возможность проведения адекватного хирургического вмешательства и адъювантной терапии. Безусловно, это может улучшить отдаленные результаты лечения данной группы пациентов. Также необходимо отметить, что смещение эпидемиологической кривой в сторону более младших возрастных групп обязывает специалиста по опухолям головы и шеи уделять все большее внимание вопросам реконструктивной хирургии, качественной и ранней реабилитации больных, позволяющей сохранить высокий уровень их жизни, работоспособность и социальную активность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amit M., Yen T.C., Liao C.T. et al. Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: an international collaborative study. *Cancer* 2013;199(24):4242–8. DOI: 10.1002/cncr.28357
2. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistic 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer death. *CA Cancer J Clin* 2011;61(4):212–36. DOI: 10.3322/caac.20121
3. Listl S., Jansen I., Stenzinger A. et al. Survival of patients with oral cavity cancer in Germany. *PLoS One* 2013;8(1):e53415. DOI: 10.1371/journal.pone.0053415
4. Patel S.C., Carpenter W.R., Tyree S. et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1488–94. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7883
5. Bleyer A. Cancer of the oral cavity and pharynx in young females: increasing incidence, role of human papilloma virus and lack of survival improvement. *Semin Oncol* 2009;36(5):451–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2009.07.005
6. Auluck A., Hislop G., Bajdik C. et al. Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. *Cancer* 2010;116(11):2635–44. DOI: 10.1002/cncr.25087
7. Ng J.H., Iyer N.G., Tan M.-H. et al. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: a global study. *Head Neck* 2017;39(2):297–304. DOI: 10.1002/hed.24589
8. Hussein A.A., Helder M.N., Visscher J.G. et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review. *Eur J Cancer* 2017;82:115–27. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.026
9. Satgunaseelan L., Allanson B.M., Asher R. et al. The incidence of squamous cell carcinoma of oral tongue is rising in young non-smoking women: an international multi-institutional analysis. *Oral Oncol* 2020;110:104875. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104875
10. Papageorge M.B. Etiology of oral cancer in the young patient: is tongue cancer becoming the other cancer in women? *Oral*

- Maxillofac Surg Clin North Am 2007;19(2):163–71. DOI: 10.1016/j.coms.2007.01.004
11. Tota J.E., Anderson W.F., Coffey C. et al. Rising incidence of oral tongue cancer among white men and women in the United States, 1973–2012. *Oral Oncol* 2017;67:146–52. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.02.019
 12. Hadji P., Jacob L., Kostev K. Gender- and age-related treatment compliance in patients with osteoporosis in Germany. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2379–85. DOI: 10.2147/PPA.S118396
 13. Manteuffel M., Williams S., Chen W. et al. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23(2):112–9. DOI: 10.1089/jwh.2012.3972
 14. Ji Y.B., Cho Y.H., Song C.M. et al. Long-term functional outcomes after resection of tongue cancer: determining the optimal reconstruction method. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(10):3751–6. DOI: 10.1007/s00405-017-4683-8
 15. Wang X., Yan G., Zhang G. et al. Functional tongue reconstruction with the anterolateral thigh flap. *World J Surg Oncol* 2013;11:303. DOI: 10.1186/1477-7819-11-303
 16. Yi C.R., Jeong W.S., Oh T.S. et al. Analysis of speech and functional outcomes in tongue reconstruction after hemiglossectomy. *J Reconstr Microsurg* 2020;36(7):507–13. DOI: 10.1055/s-0040-1709493
 17. Cheng H.C., Yang C.C., Kao S.Y. et al. Evaluation of factors associated with the risk stratification of survivorship for stage IV squamous cell carcinoma of the oral cavity: a 10-year retrospective study. *J Chin Med Assoc* 2020;83(5):491–9. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000292
 18. Ghantous Y., Abu Elnaaj I. [Global incidence and risk factors of oral cancer]. *Harefuah* 2017;156(10):645–9. (In Hebrew).
 19. Zumsteg Z.S., Kim S., David J.M. et al. Impact of concomitant chemoradiation on survival for patients with T1–2N1 head and neck cancer. *Cancer* 2017;123(9):1555–65. DOI: 10.1002/cncr.30508
 20. Kiyota N., Tahara M., Fujii M. Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(1):2–6. DOI: 10.1093/jjco/hyu195
 21. Lin S.S., Massa S.T., Varvares M.A. Improved overall survival and mortality in head and neck cancer with adjuvant concurrent chemoradiotherapy in national databases. *Head Neck* 2016;38(2):208–15. DOI: 10.1002/hed.23869

Вклад авторов

М.А. Кропотов: разработка концепции исследования, проведение исследовательской работы;

Л.П. Яковлева: научное редактирование;

Д.А. Сафаров: анализ полученных данных, написание текста статьи;

О.А. Саприна: подготовка иллюстративного материала, научное редактирование;

Д.А. Пешко: обзор литературы по теме статьи, анализ статистических данных;

А.В. Ходос: сбор и обработка данных.

Authors' contribution

M.A. Kropotov: development of the research concept, conducting research work;

L.P. Yakovleva: scientific editing;

D.A. Safarov: analysis of the data obtained, article writing;

O.A. Saprina: preparation of illustrative material, scientific editing;

D.A. Peshko: literature review on the topic of the article, analysis of statistical data;

A.V. Khodos: data collection and processing.

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>

Д.А. Сафаров / D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

О.А. Саприна / O.A. Saprina: <https://orcid.org/0000-0002-2283-1812>

А.В. Ходос / A.V. Khodos: <https://orcid.org/0000-0001-5706-912X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по этике 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

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

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.05.2022. **Принята к публикации:** 26.06.2022.

Article submitted: 20.05.2022. **Accepted for publication:** 26.06.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-37-43



Функциональные и онкологические результаты эндоларингеальных лазерных резекций плоскоклеточного рака голосового отдела гортани

Н.А. Дайхес¹, В.В. Виноградов¹, С.С. Решульский¹, Р.И. Азизян², М.Л. Исаева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Сергей Сергеевич Решульский RSS05@mail.ru

Введение. Увеличение числа пациентов со злокачественными новообразованиями гортани, поступающих на лечение с начальной стадией заболевания, обуславливает высокую потребность в использовании органосохраняющих методов терапии, которые активно развиваются и совершенствуются. Одним из современных и перспективных направлений лечения являются эндоларингеальные резекции гортани.

Цель исследования – оценка онкологической эффективности и функциональных результатов эндоларингеальных лазерных резекций при раке голосового отдела гортани.

Материалы и методы. В исследование включены 139 пациентов с плоскоклеточным раком голосового отдела гортани в возрасте от 26 лет до 81 года, получавшие лечение в отделении онкологии головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России в период с 2015 по 2020 г. Всем больным проводили стандартный комплекс исследований, направленных на выявление онкологических заболеваний, и поставлен диагноз согласно международной системе Tumor, Node and Metastasis (TNM). У 90 (64,7 %) из 139 пациентов выявлен плоскоклеточный рак гортани T1N0M0, у 49 (35,3 %) – T2N0M0. Всем больным выполнено хирургическое лечение в объеме эндоларингеальной лазерной резекции согласно плану, разработанному на онкологическом консилиуме.

Результаты. После эндоларингеальных лазерных резекций 3-летняя безрецидивная выживаемость при раке голосового отдела гортани стадий T1 и T2 составила 92 и 84,2 % соответственно. Временное нарушение разделительной функции гортани у пациентов с заболеванием стадии T2N0M0 наблюдалось в 6,1 % случаев, ухудшение голосовой функции – в 100 % случаев, формирование в послеоперационном периоде гранулемы – в 19,4 %, рубца, сужающего просвет гортани, – в 4,3 %.

Заключение. Высокие показатели 3-летней безрецидивной выживаемости, а также небольшой процент послеоперационных осложнений и грубых функциональных нарушений позволяют говорить о высокой эффективности эндоларингеальных лазерных резекций в лечении рака голосового отдела гортани и рекомендовать данную методику к активному использованию в ежедневной практике специалистов по опухолям головы и шеи.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, гортань, эндоларингеальная лазерная резекция, голосовая реабилитация, рубцы гортани

Для цитирования: Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Функциональные и онкологические результаты эндоларингеальных лазерных резекций плоскоклеточного рака голосового отдела гортани. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):37–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-37-43

Functional and oncological results of endolaryngeal laser resections of squamous-cell carcinomas of the voice box

N.A. Daikhes¹, V.V. Vinogradov¹, S.S. Reshulsky¹, R.I. Azizyan², M.L. Isaeva¹

¹National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 2, 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow 123182, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Sergey Sergeevich Reshulsky RSS05@mail.ru

Introduction. Treatment with the initial stage of the disease causes a high need for the use of organ-preserving treatment methods, which are actively developing and improving. One of the modern and promising methods is endolaryngeal resection of the larynx.

Aim. To evaluate oncological effectiveness and functional results of endolaryngeal laser resections in cancers of the voice box.

Materials and methods. The study included 139 patients with squamous-cell carcinoma of the voice box between the ages of 26 and 81 years who received treatment at the Department of Head and Neck Oncology of the Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation between 2015 and 2020. All patients underwent standard examination to diagnose oncological diseases and were diagnosed in accordance with the Tumor, Node and Metastasis (TNM) international system. In 90 (64.7 %) of 139 patients, squamous-cell laryngeal cancer T1N0M0 was diagnosed, in 49 (35.3 %) patients – T2N0M0. All patients underwent surgical treatment in the form of endolaryngeal laser resection according to the plan developed during an oncological council.

Results. After endolaryngeal laser resections, 3-year recurrence-free survival for cancer of the voice box, stages T1 and T2, was 92 and 84.2 % respectively. Temporary disruption of separating function of the larynx in patients with stage T2N0M0 was observed in 6.1 % cases, decreased vocal function in 100 % of cases, granuloma formation in the postoperative period in 19.4 % of cases, formation of a scar narrowing the laryngeal lumen in 4.3 % of cases.

Conclusion. High 3-year recurrence-free survival as well as small percentage of postoperative complications and severe functional abnormalities show high effectiveness of endolaryngeal laser resections in treatment of cancer of the voice box and recommend this technique for active use in daily practice of head and neck tumor specialists.

Keywords: squamous cell carcinoma, larynx, endolaryngeal laser resection, vocal rehabilitation, laryngeal scars

For citation: Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. Functional and oncological results of endolaryngeal laser resections of squamous-cell carcinomas of the voice box. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022; 12(3):37–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-37-43

Введение

Рак гортани составляет около 2 % всех злокачественных новообразований, выявляемых ежегодно в мире. В Российской Федерации в 2019 г. данное заболевание на различных стадиях диагностировано у 6613 пациентов. Из них рак гортани I стадии выявлен у 17,0 % больных, II стадии – у 23,4 %, III стадии – у 36,9 %, IV стадии – у 21,5 %. На выбор тактики лечения влияют размеры и распространение первичной опухоли, наличие/отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, гистологическая структура опухоли и соматический статус пациента [1–5].

Используются различные методы лечения – хирургическая, лучевая, химиолучевая, лекарственная терапия – и их комбинации. На ранних стадиях заболевания при небольших размерах опухоли (стадия T1–2) можно применять как хирургический, так и химиолучевой метод в самостоятельном варианте. На сегодняшний день не существует единого мнения о том, какой вариант лечения является предпочтительным; показатели 5-летней выживаемости пациентов при использовании этих методик сопоставимы [2, 3, 6, 7–10].

Следует отметить, что в последние годы большинство авторов отдают предпочтение хирургическому методу лечения рака гортани стадии T1–2. Это связано с внедрением в практику эндоларингеальных лазерных резекций. Мировой опыт использования указанного оперативного пособия показал его высокую онкологическую эффективность, сопоставимую с эффективностью резекций гортани, выполняемых с использованием

наружного доступа. При этом у пациентов, которым выполнено эндоларингеальное вмешательство, наблюдаются значительно менее выраженные функциональные нарушения со стороны гортани и, как следствие, более быстрая реабилитация, и они могут быть выписаны из стационара в более ранние сроки, что обуславливает экономическую выгоду указанного метода лечения [4, 5, 9–12].

Цель исследования – оценка онкологической эффективности и функциональных результатов эндоларингеальных лазерных резекций при раке голосового отдела гортани.

Материалы и методы

В исследование включены 139 пациентов с плоскоклеточным раком голосового отдела гортани в возрасте от 26 лет до 81 года, получавшие лечение в отделении онкологии головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России (НМИЦО ФМБА России) в период с 2015 по 2020 г. Диагноз подтвержден результатами гистологического исследования. Всем пациентам проводили стандартный комплекс исследований, направленных на выявление онкологических заболеваний, и поставлен диагноз согласно международной системе Tumor, Node and Metastasis (TNM). У 90 (64,7 %) из 139 пациентов диагностирован плоскоклеточный рак гортани T1N0M0, у 49 (35,3 %) – T2N0M0. Всем больным выполнено хирургическое лечение в объеме эндоларингеальной

лазерной резекции согласно плану, разработанному на онкологическом консилиуме.

Эндоларингеальная резекция выполнялась в условиях эндотрахеального наркоза с использованием системы прямой опорной ларингоскопии при помощи CO_2 -лазера с длиной волны 10 600 нм, адаптированного к операционному микроскопу посредством микроманипулятора (рис. 1).

Для рассечения тканей использовали CO_2 -лазер UltraPulse (Lumenis, Израиль) в импульсном режиме; мощность устанавливали в диапазоне от 5 до 10 Вт. Границу здоровой и опухолевой тканей определяли визуально при помощи операционного микроскопа, старались осуществить максимально возможный отступ от ткани опухоли с учетом анатомических особенностей

строения гортани и распространения опухолевого процесса.

После удаления части гортани с опухолью использовали специальный гистологический краситель для обозначения краев резекции и пространственной ориентации удаленной ткани. С его помощью обозначали края резекции и указывали использованные цвета в направлении на гистологическое исследование операционного материала (рис. 2).

Для получения полноценной информации о радикальности выполненной операции проводили дополнительный забор края резекции из области операционной раны холодным инструментом (рис. 3). Технические сложности в выполнении этой процедуры возникали в случаях, когда проводилась мобилизация удаляемого



Рис. 1. Внешний вид используемого углекислотного лазера: а — CO_2 -лазерная система UltraPulse; б — роботизированный микроманипулятор для операций на гортани и ЛОР-органах

Fig. 1. Carbon dioxide laser: а — CO_2 -laser system UltraPulse; б — robotic micromanipulator for operations on ENT organs

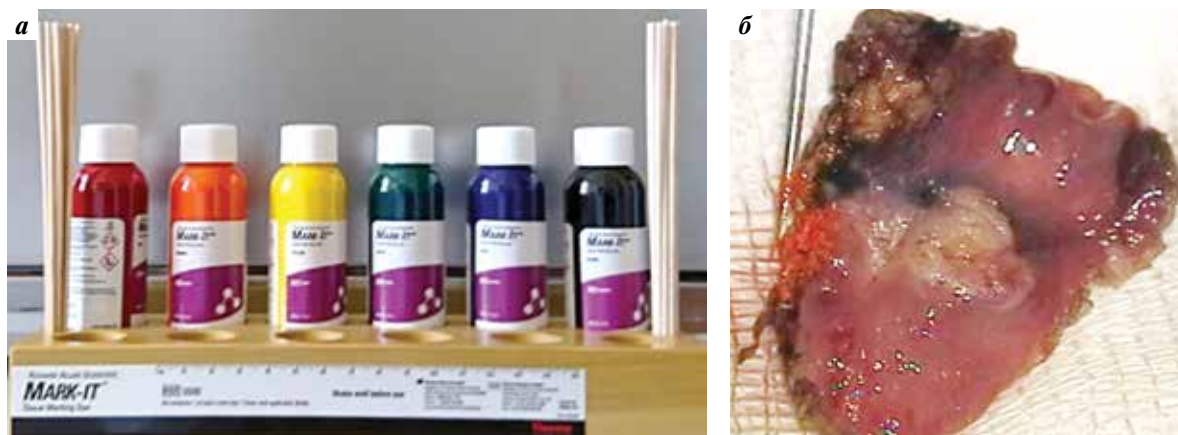


Рис. 2. Используемые гистологические красители: а — набор гистологических красителей; б — маркировка края резекции удаленного препарата оранжевым гистологическим красителем

Fig. 2. Histological stains: а — a set of histological stains; б — marking of the resection margin of the removed specimen with a histological stain

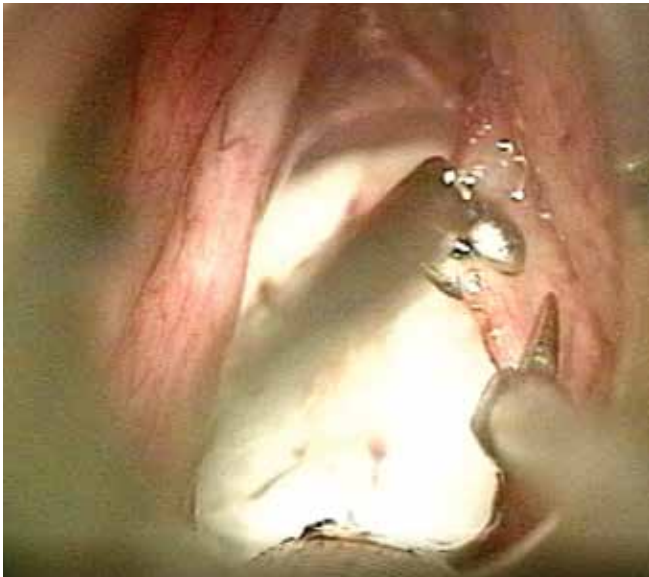


Рис. 3. Интраоперационный вид гортани. Взятие края резекции из области послеоперационной раны с использованием микрохирургических ножниц

Fig. 3. Intraoperative view of the larynx. Grasping of the resection margin from the postoperative wound using microsurgical scissors

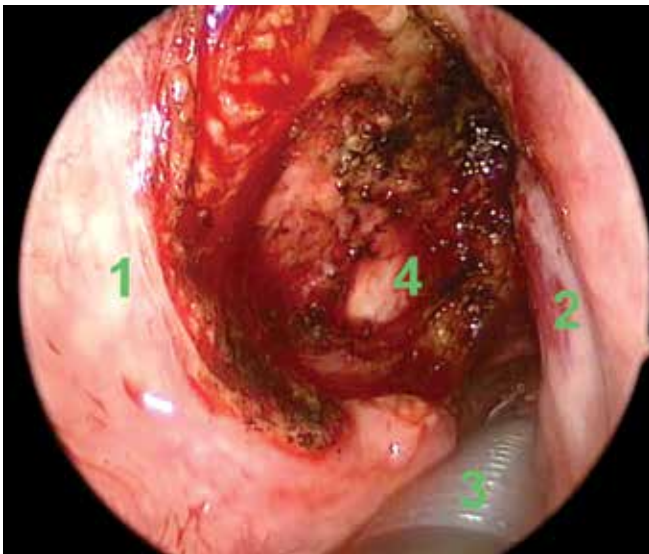


Рис. 4. Интраоперационный вид гортани после эндоларингеального лазерного удаления опухоли: 1 — остатки левой вестибулярной складки; 2 — правая голосовая складка; 3 — армированная интубационная трубка, расположенная в межщитовидной области гортани; 4 — обнаженная внутренняя поверхность левой пластины щитовидного хряща

Fig. 4. Intraoperative view of the larynx after endolaryngeal laser tumor resection: 1 — remaining left vestibular fold; 2 — right vocal fold; 3 — reinforced intubation tube in the interarytenoid region of the larynx; 4 — bare surface of the left thyroid cartilage

блока тканей до внутренней поверхности щитовидного хряща (рис. 4). В таких ситуациях радикальность выполненной операции оценивали только посредством изучения края резекции со стороны удаленного препарата.

После операции пациенты находились в стационаре в среднем 5–7 дней — до получения результатов гистологического исследования. Им проводили стандартную антибактериальную, противоотечную и обезболивающую терапию. После выписки из стационара ежемесячно в течение первых 6 мес пациентов осматривал онколог НМИЦО ФМБА России, далее — ежеквартально в течение 2 лет и каждые 6 мес в течение последующих 3 лет.

При жалобах на нарушение акта глотания для выявления степени его тяжести выполняли эндоскопическую оценку функции акта глотания. При наличии нарушения разделительной функции гортани пациенты проходили курс лечения у фониатров и фонопедов НМИЦО ФМБА России. После реализации плана лечения проводили контрольную эндоскопическую оценку функции акта глотания.

После заживления послеоперационной раны пациенты были проконсультированы фонопедом НМИЦО ФМБА России в целях составления индивидуальной программы голосовой реабилитации. Голосовую функцию оценивали с помощью специальной аппаратуры с программным обеспечением, позволяющей осуществлять цифровую оценку голоса до занятий с фониатром и после окончания курса реабилитации.

При выявлении рубцовых деформаций гортани, вызывающих явления стеноза, пациентов госпитализировали в НМИЦО ФМБА России для иссечения рубцов и коррекции просвета дыхательного пути.

Результаты

У 14 (10 %) из 139 прооперированных пациентов выявлен рецидив; продолженный рост опухоли не обнаружен ни в одном случае. У 7 (7,8 %) из 90 больных с распространением первичной опухоли, соответствующим индексом T1, обнаружен рецидив, среднее время развития которого составило около 27 мес. Трем (42,8 %) из 7 пациентов с рецидивом опухоли T1N0M0 удалось выполнить повторную эндоларингеальную резекцию, 4 (57,2 %) — ларингэктомию.

У 7 (14,2 %) из 49 пациентов с раком стадии T2 выявлен рецидив; среднее время его развития составило около 20,5 мес. Из 7 пациентов с рецидивом опухоли T2N0M0 в 1 (14,3 %) случае удалось выполнить повторную эндоларингеальную резекцию, в 1 (14,3 %) — резекцию с использованием наружного доступа, в 5 (71,4 %) — ларингэктомию.

Следует отметить, что не все пациенты пересекли рубеж наблюдения в 3 и 5 лет, поэтому полученные результаты следует расценивать как предварительные. Согласно им онкологическая эффективность эндоларингеальных резекций плоскоклеточного рака гортани стадии T1–2 составляет 90,0 %, стадии T1 — 92,2 %, стадии T2 — 85,8 %.

У 113 (81,3 %) из 139 пациентов срок наблюдения составил 3 года и более: у 75 (66,4 %) пациентов с первичной опухолью стадии T1, у 38 (33,6 %) — стадии T2. Трехлетняя безрецидивная выживаемость зафиксирована у 101 (89,4 %) больного: у 69 (92 %) — с раком гортани стадии T1 и у 32 (84,2 %) — с раком гортани стадии T2.

Нарушение разделительной функции гортани легкой степени тяжести после эндоларингеальной резекции рака голосового отдела гортани T2N0M0 зафиксировано у 3 (6,1 %) из 49 пациентов. Нарушений разделительной функции гортани средней и тяжелой степени не выявлено ни у одного больного. Также не было обнаружено нарушений разделительной функции в послеоперационном периоде у пациентов с раком гортани T1N0M0. Спустя 1 мес после курса консервативной терапии и лечебной гимнастики восстановление этой функции зафиксировано в 100 % случаев.

Нарушение головной функции гортани отмечалось у всех 139 пациентов. Более выраженные явления дисфонии выявлены у больных после эндоларингеальных резекций рака гортани T2N0M0, что обусловлено большим объемом удаляемых тканей.

При сравнении показателей спектрограммы до и после курса голосовой реабилитации отмечена положительная динамика, проявляющаяся в уменьшении нерегулярных колебаний на 0,38 единицы, шумового компонента — на 0,29 и огрубления голоса — на 0,48.

При сравнении профиля речевого голоса до и после курса голосовой реабилитации выявлено увеличение тонального диапазона на 9 полутонов и динамического диапазона — на 12 дБ.

Послеоперационный рубец в области голосовых складок различной степени выраженности сформировался в 100 % случаев. У 6 (4,3 %) пациентов развился рубец, вызывающий ухудшение функции дыхания (рис. 5).

Пациентам выполнено эндоларингеальное лазерное иссечение рубца с последующей обработкой образовавшейся раневой поверхности раствором цитостатического препарата митомицин в разведении 0,2 г/л с целью предупреждения рестенозирования.

В послеоперационном периоде у 27 (19,4 %) пациентов сформировалась гранулема в области послеоперационного рубца, требующая хирургического лечения (рис. 6).

В подавляющем большинстве случаев причиной формирования гранулемы явилось несоблюдение пациентом голосового покоя после операции. Всем больным выполнено эндоларингеальное лазерное удаление гранулемы с плановым гистологическим исследованием с целью исключения рецидива.

Заключение

При проведении хирургического лечения пациентов с плоскоклеточным раком голосового отдела гортани в объеме эндоларингеальной лазерной резекции

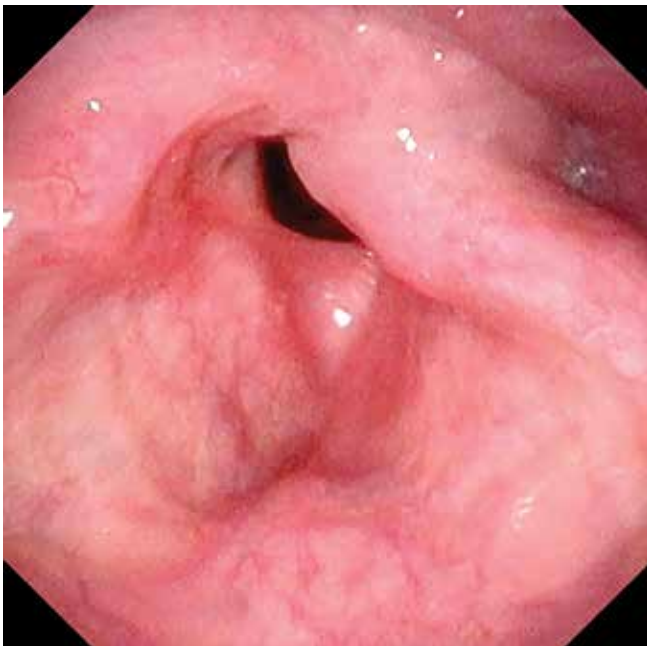


Рис. 5. Вид гортани пациента спустя 6 мес после эндоларингеальной лазерной резекции рака гортани II стадии, T2N0M0 (стандартная освещенность, режим узкоспектральной визуализации (narrow band imaging NBI)). Определяется рубцовая мембрана в области голосового отдела гортани, на 1/2 перекрывающая ее просвет

Fig. 5. Patient's larynx 6 months after endolaryngeal laser resection of laryngeal cancer, stage II, T2N0M0 (standard illumination, narrow band imaging (NBI)). Scar membrane in the vocal box covering 1/2 of its lumen is visible



Рис. 6. Вид гортани пациента спустя 6 мес после эндоларингеальной лазерной резекции рака гортани I стадии, T1bN0M0 (стандартная освещенность, режим узкоспектральной визуализации (narrow band imaging NBI)). Определяется рубцовая мембрана в области голосового отдела гортани, на 1/3 перекрывающая ее просвет, а также грануляционная ткань в области рубцовой мембраны

Fig. 6. Patient's larynx 6 months after endolaryngeal laser resection of laryngeal cancer, stage I, T1bN0M0 (standard illumination, narrow band imaging (NBI)). Scar membrane in the vocal box covering 1/3 of its lumen is visible, as well as granulation tissue near the scar membrane

3-летняя безрецидивная выживаемость достигнута в 92 % случаев при заболевании стадии T1 и в 84,2 % — при заболевании стадии T2.

У пациентов с плоскоклеточным раком гортани T1N0M0 не наблюдалось нарушения разделительной функции гортани после эндоларингеальной резекции гортани, а у больных с данной патологией стадии T2N0M0 оно обнаружено в 6,1 % случаев и имело временный характер. Ухудшение голосовой функции после

эндоларингеальных лазерных резекций голосового отдела гортани наблюдалось в 100 % случаев. При проведении курса консервативной терапии отмечалось увеличение тонального диапазона на 9 полутонов и динамического диапазона — на 12 дБ.

В послеоперационном периоде в 19,4 % случаев выявлено формирование гранулемы, в 4,3 % — рубцов, сужающих просвет гортани, что потребовало дополнительного хирургического вмешательства.

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

1. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Ким И.А. и др. Современные методы ранней диагностики опухолей гортани и глотки. Вестник оториноларингологии 2021;86(3):46–51.
Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Kim I.A. et al. Modern methods of early diagnosis of laryngeal and pharyngeal tumors. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 2021;86(3):46–51. (In Russ.).
2. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Пособие для пациентов, перенесших ларингэктомию. М.: Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства, 2021.
Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. Manual for patients who have undergone laryngectomy. Moscow: National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency, 2021. (In Russ.).
3. Склафани Э.П., Дилески Р.А., Притман М.Дж. и др. Общая оториноларингология — хирургия головы и шеи: в 2 т. Под ред. Ю.К. Янова. М.: Издательство Панфилова, 2017. 592 с.
Sklaiani E.P., Diletsky R.A., Pritman M.J. et al. General otorhinolaryngology — head and neck surgery: in 2 vol. Ed. by Yu.K. Yanov. Moscow: Panfilov Publishing House, 2017. 592 p. (In Russ.).
4. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Онкологическая патология в практике врача-оториноларинголога: учеб. пособие. М.: Гэотар-Медиа, 2021. 144 с.
Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. Oncological pathology in the practice of an otorhinolaryngologist: Textbook. Moscow: Geotar-Media, 2021. 144 p. (In Russ.).
5. Онкология: клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. 680 с.
Oncology. Clinical recommendations. Ed. by M.I. Davydov. Moscow: Publishing Group of the Russian Scientific Research Center, 2015. 680 p. (In Russ.).
6. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: клиническое руководство. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с.
Paches A.I. Tumors of the head and neck: clinical guidelines. Moscow: Practical medicine, 2013. 478 p. (In Russ.).
7. Решетов И.В. Опухоли органов головы и шеи: технология лечения и реабилитация пациентов: реконструкция тканей. М., 2016. 520 с.
Reshetov I.V. Tumors of the head and neck organs: technology of treatment and rehabilitation of patients: tissue reconstruction. Moscow, 2016. 520 p. (In Russ.).

8. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. 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, 2020. 239 p. (In Russ.).
9. Федорова Е.Б., Дайхес Н.А., Решульский С.С. и др. Совершенствование хирургического этапа комплексной реабилитации пациентов при раке гортани. Оториноларингология. Восточная Европа 2021;11(3):258–64. Fedorova E.B., Daikhes N.A., Reshulsky S.S. et al. Improvement of the surgical stage of complex rehabilitation of patients with laryngeal cancer. Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe 2021;11(3):258–64. (In Russ.).
10. Transoral laser microsurgery of benign and malignant lesions. Ed. by M. Bernal-Sprekelsen, I. Vilaseca. Thieme, 2015. 324 p.
11. Surgery of larynx and trachea. Ed. by M. Remacle, H.E. Eckel. Springer Science & Business Media, 2014. 324 p.
12. Shah J.P., Patel S.G., Singh B. Head and neck surgery and oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby, 2012. 856 p.

Вклад авторов

Н.А. Дайхес: редактирование статьи;

В.В. Виноградов: проведение хирургического лечения, редактирование статьи;

С.С. Решульский: проведение хирургического лечения, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Р.И. Азизян: редактирование статьи;

М.Л. Исаева: обзор научных публикаций по теме статьи, ведение пациентов в послеоперационном периоде на амбулаторном этапе.

Authors' contribution

N.A. Daikhes: article editing;

V.V. Vinogradov: surgical treatment, article editing;

S.S. Reshulsky: surgical treatment, analysis of publications on the topic of the article, article writing;

R.I. Azizyan: article editing;

M.L. Isaeva: review of scientific publications on the topic of the article, management of patients in the postoperative period at the outpatient stage.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Дайхес / N.A. Daikhes: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4553>

В.В. Виноградов / V.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-7808-5396>

С.С. Решульский / S.S. Reshulsky: <https://orcid.org/0000-0001-8600-1343>

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

М.Л. Исаева / M.L. Isaeva: <https://orcid.org/0000-0002-4764-9865>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России.

Все пациенты подписали добровольное 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 the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 15.02.2022. **Принята к публикации:** 30.05.2022.

Article submitted: 15.02.2022. **Accepted for publication:** 30.05.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-44-52



Персонализированный или унифицированный подход к профилактике и лечению оральных мукозитов у пациентов со злокачественными новообразованиями oroфарингеальной области: выбор оптимального решения

Е.Н. Гвоздикова^{1,2}, А.М. Аванесов¹, Е.Ф. Халиль², Е.Ю. Кандакова², К.А. Аванесов¹

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

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Евгения Николаевна Гвоздикова gvozdikova-en@rudn.ru

Введение. Распространенность злокачественных новообразований oroфарингеальной области продолжает неуклонно расти. При этом благодаря достигнутым успехам в области диагностики, лечения и поддерживающей терапии отмечается увеличение показателей 5-летней выживаемости пациентов по ряду нозологий. Одним из направлений поддерживающей терапии в онкологии является стоматологическое сопровождение больных, значение которого, по нашему мнению, недооценивается.

Цель исследования – определить оптимальный метод стоматологического сопровождения пациентов со злокачественными новообразованиями oroфарингеальной области для профилактики и лечения оральных мукозитов.

Материалы и методы. На базе Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России проведен ретроспективный анализ научно-клинических результатов лечения оральных мукозитов у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи, получавших противоопухолевую терапию.

Результаты. Определены 2 основных подхода к профилактике и лечению оральных мукозитов у пациентов со злокачественными новообразованиями oroфарингеальной области: персонализированный и унифицированный. При использовании персонализированного подхода максимальное среднестатистическое значение степени тяжести орального мукозита на протяжении всего этапа противоопухолевого лечения по классификации Radiation therapy opology group (RTOG) составило $2,19 \pm 0,13$. Качество жизни пациентов снизилось на 26,1 % по сравнению с первоначальными показателями. При использовании унифицированного подхода максимальное среднестатистическое значение степени тяжести орального мукозита на протяжении всего этапа противоопухолевого лечения по классификации RTOG составило $2,44 \pm 0,05$. Качество жизни пациентов снизилось на 51,5 %, но при этом все больные сохранили возможность самостоятельно питаться и осуществлять уход за ротовой полостью.

Заключение. В клинической практической деятельности можно применять и персонализированный, и унифицированный подходы к профилактике и лечению оральных мукозитов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования oroфарингеальной области, стоматологическое сопровождение, оральный мукозит, программа профилактики осложнений во рту

Для цитирования: Гвоздикова Е.Н., Аванесов А.М., Халиль Е.Ф. и др. Персонализированный или унифицированный подход в профилактике и лечении оральных мукозитов у пациентов со злокачественными новообразованиями oroфарингеальной области: выбор оптимального решения. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):44–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-44-52

Personalized or unified approach in the prevention and treatment of oral mucositis in patients with malignant neoplasms of the head and neck organs: the choice of the optimal solution

A.M. Avanesov¹, E.N. Gvozdikova^{1,2}, E.F. Khaliĭ, E.Yu. Kandakova², K.A. Avanesov¹

¹Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Evgenia Nikolaevna Gvozdkova gvozdkova-en@rudn.ru

Introduction. The prevalence of oncological diseases of the oropharyngeal region continues to grow steadily, but there is an increase for a number of nosologies in the five-year survival rate of this category of patients, which naturally leads to the actualization of accompanying treatment programs and the desire to improve the quality of life of oncological patients. One of the areas of maintenance therapy in oncology is dental support, the choice of approaches and methods of which is not systematically organized.

Aim. To determine the optimal method of dental support for patients with malignant neoplasms of the head and neck organs for the prevention and treatment of oral mucositis.

Materials and methods. At the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, retrospective analysis of scientific clinical results of oral mycosis treatment in patients with malignant tumors of the head and neck receiving antitumor therapy was performed.

Results. Two main approaches have been identified for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with malignant neoplasms of the head and neck organs: personalized and unified approach. Using personalized approach, maximal mean value of oral mycosis severity during the whole antitumor treatment period per the Radiation therapy Oncology Group (RTOG) classification was 2.19 ± 0.13 . The quality of life of patients is reduced by 26.1 %. Using unified approach, maximal mean value of oral mycosis severity during the whole antitumor treatment period per the RTOG classification was 2.44 ± 0.05 . The quality of life of patients is reduced by 51.5 %, but at the same time, absolutely all patients retain the ability to eat independently and take care of the oral cavity.

Conclusion. Both personalized and unified approaches for the prevention and treatment of oral mucositis are possible for use in clinical practice.

Keywords: malignant neoplasms of the head and neck organs, dental support, oral mucositis, prevention program of complication in the oral cavity

For citation: Avanesov A.M., Gvozdkova E.N., Khalil E.F. et al. Personalized or unified approach in the prevention and treatment of oral mucositis in patients with malignant neoplasms of the head and neck organs: the choice of the optimal solution. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):44–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-44-52

Введение

Распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) полости рта в России в 2021 г. составила 30,8 случая на 100 тыс. населения, в 2019 г. — 29,7; в 2011 г. — 23,1. На III–IV стадиях в 2021 г. выявлены 64,7 % опухолей полости рта, в 2020 г. — 70,5 %. При этом смертность в течение 1-го года жизни после постановки диагноза достигла 32,4 % [1]. Наиболее эффективным методом лечения ЗНО является применение комбинированного подхода, включающего хирургическое вмешательство, а также одновременное (конкурентное) или последовательное химиолучевое лечение [2–8]. Выбор оптимального подхода к терапии данной патологии определяется стадией и распространенностью опухолевого процесса, желанием пациента и другими факторами и регламентируется клиническими рекомендациями [9].

Известно, что одним из наиболее ранних и распространенных осложнений противоопухолевого лечения — химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ) — является оральный мукозит. Данное нежелательное явление существенно ограничивает радикальность терапии, что может привести к таким отдаленным последствиям, как продолженный рост опухоли, развитие рецидивов, радиорезистентность и др. Кроме того, при возникновении орального мукозита и его прогрессировании у пациентов снижаются способности самостоятельно питаться (даже жидкой пищей), говорить,

осуществлять гигиенический уход за ротовой полостью, что существенно ухудшает качество жизни больных и негативно отражается на их нутритивном и психоэмоциональном статусах [10–16].

С точки зрения патогенеза развития оральный мукозит — это неинфекционный процесс, пусковым механизмом которого является непосредственное повреждение тканей слизистой оболочки рта цитотоксическими химиопрепаратами или лучевым воздействием. Несмотря на достигнутые успехи в ХТ и ЛТ избежать возникновения данной патологии при лечении ЗНО органов головы и шеи не удастся. Распространенность орального мукозита III–IV степени тяжести по классификации RTOG (Radiation therapy oncology group) составляет от 34 до 100 % [13]. Некоторые авторы [17] описывают такие клинические проявления орального мукозита как непереносимые.

Среди факторов, способствующих раннему развитию осложнений противоопухолевого лечения иотягощающих их течение, выделяют общие и стоматологические. По нашему мнению, последним врачи-онкологи и радиотерапевты уделяют недостаточно внимания. К стоматологическим факторам относят наличие во рту металлических конструкций, имплантатов, высокий уровень распространенности и интенсивности кариеса зубов и его осложнения, плохую индивидуальную гигиену полости рта, заболевания пародонта [18–26]. Общие факторы включают распространенность

опухолевого процесса, методы противоопухолевого лечения (только ЛТ или сочетанное химиолучевое лечение), наличие общесоматической патологии (сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, инфекционные заболевания), нарушение процессов гемомикроциркуляции (ГМЦ) слизистой оболочки рта. Последнему фактору уделяют особое внимание. Изменение показателей ГМЦ расценивается как фактор прогноза и клинического течения оральных мукозитов [26].

Исследователи [11, 13, 16–30] уделяют большое внимание вопросам профилактики и лечения орального мукозита. За последние 20 лет на основании анализа более чем 250 исследований мы оценили эффективность средств и методов профилактики и лечения данного осложнения. Всего несколько подходов рассматриваются учеными как эффективные. Они включены в рекомендации по лечению ЗНО. Остальные подходы считаются перспективными и требуют дальнейшего изучения на больших группах пациентов. В стандартизированных рекомендациях Международной ассоциации поддерживающей терапии рака (Multinational association supportive care in cancer, MASCC) содержится, на наш взгляд, ограниченное количество методов профилактики и лечения оральных мукозитов с высоким уровнем доказательности. Среди них низкоинтенсивная лазеротерапия, применение бензидамина, меда, палифермина, ограничение использования хлоргексидина в высоких концентрациях [29]. В Российских клинических рекомендациях профилактика и лечение орального мукозита ограничены стоматологическим наблюдением до, во время и после противоопухолевого лечения [9]. В клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) обозначена роль стоматологической службы в лечении осложнений ЛТ и ксеростомии, без конкретного обозначения подходов и механизмов реализации данного направления [30]. Подобное недостаточное участие стоматолога в лечении онкологических пациентов свидетельствует о недооценке значения стоматологического сопровождения в контексте общей поддерживающей терапии рака.

Таким образом, методы профилактики и лечения оральных мукозитов до настоящего времени не стандартизированы, а в определении тактики поддерживающей или сопроводительной стоматологической терапии отсутствует системный подход. Определение комплекса медицинских мероприятий для осуществления профилактики и лечения этого осложнения в большинстве случаев является прерогативой врача-онколога, радио- или химиотерапевта.

Материалы и методы

С 2014 г. по настоящее время на базе Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России

сотрудники кафедры общей и клинической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» совместно с врачами консультативно-поликлинического отделения и отделения дистанционной лучевой терапии Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России проводят профилактику и лечение оральных мукозитов у пациентов с ЗНО органов головы и шеи, получающих противоопухолевую терапию.

В ходе ретроспективного анализа научно-клинических результатов лечения у данной категории пациентов определено, что в период с 2014 по 2018 г. к профилактике и лечению орального мукозита применялся персонифицированный подход. В данную (1-ю) группу были включены 52 больных с плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки орофарингеальной области различной локализации (альвеолярного отростка нижней и верхней челюстей, щеки, губы, боковой поверхности и корня языка, ротоглотки, гортани). Все пациенты получали специализированную 3D-конформную дистанционную ЛТ. Одновременное химиотерапевтическое лечение препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м² 1 раз в 7 дней проводили 12 (23 %) больным.

Персонифицированный подход к профилактике и лечению орального мукозита основан на индивидуальной просветительской работе с пациентами по вопросам средств и методов гигиены полости рта, правил ухода за полостью рта до, во время и после специализированного противоопухолевого лечения, а также на индивидуальном назначении малоинвазивных препаратов преимущественно растительного происхождения пролонгированного действия (растворы для орошения, пленки, пластины на основе водорастворимых лиофилизированных экстрактов лекарственных растений: травы зверобоя, тысячелистника, цветков календулы, плодов шиповника, корней солодки и т.д.), не оказывающих подавляющего и цитотоксического действия на организм пациента в целом.

Для определения эффективности персонифицированного подхода применялись клиническая оценка состояния слизистой оболочки полости рта с определением степени тяжести орального мукозита по классификации RTOG до противоопухолевого лечения, во время (ежедневно) и после него (на протяжении 2 месяцев с периодичностью 1 раз в 14 дней) и анализ качества жизни пациентов [с помощью опросника EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30-questions) до противоопухолевого лечения, во время (1 раз в неделю) и после него (на протяжении 2 мес с периодичностью 1 раз в 14 дней)].

С 2019 по 2021 г. применялся унифицированный подход к профилактике и лечению оральных мукозитов. Пациенты с плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки орофарингеальной области различной локализации (альвеолярного отростка нижней и верхней

челюстей, щеки, губы, боковой поверхности и корня языка, ротоглотки, гортани) ($n = 64$), у которых он был использован, вошли во 2-ю группу. Все больные получали специализированную 3D-конформную дистанционную ЛТ. Одновременное химиотерапевтическое лечение препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м^2 1 раз в 7 дней проводилось 15 (23 %) пациентам.

Унифицированный подход основан на предварительном определении программы профилактики и лечения орального мукозита (6 вариантов; см. рисунок) на основе исходных показателей состояния ротовой полости (уровень индивидуальной гигиены полости рта, интенсивность и распространенность основных стоматологических заболеваний, наличие металлических конструкций во рту), а также показателей ГМЦ слизистой оболочки полости рта.

На основании определенной программы предлагалась схема профилактики и лечения орального мукозита, основанная на коррекции индивидуальной гигиены полости рта пациентов и применении препаратов пролонгированного действия (преимущественно растительного происхождения: с маклеей, шалфеем, шиповником и ромашкой).

Для определения эффективности унифицированного подхода применялись клиническая оценка состояния слизистой оболочки полости рта с определением степени тяжести орального мукозита по классификации RTOG, анализ качества жизни пациентов с помощью опросника ОНП-14 (Oral health impact profile 14) и динамическая оценка состояния ГМЦ слизистой оболочки полости рта методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате «Лакк-М». Все исследования проводили до противоопухолевого лечения, в процессе (с периодичностью 1 раз в неделю) и после него (на протяжении 2 месяцев с периодичностью 1 раз в 14 дней).

Сравнение клинических результатов при применении разных подходов и определение статистической достоверности осуществлялись с помощью непараметрического критерия знаков.

Результаты

Результаты клинических наблюдений, определения степени тяжести орального мукозита и оценки качества жизни пациентов 1-й группы представлены в табл. 1 и 2.

Согласно данным, представленным в табл. 1 и 2, персонализированный подход к профилактике и лечению оральных мукозитов эффективен. Максимальное среднеарифметическое значение степени тяжести данной патологии на протяжении всего этапа противоопухолевого лечения составило $2,19 \pm 0,13$. У пациентов практически не развивался оральный мукозит III степени тяжести. Качество жизни больных снизилось только на 26,1 % по сравнению с показателями до начала противоопухолевого лечения. При этом

Таблица 1. Среднеарифметические значения степени тяжести мукозитов у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области 1-й группы ($n = 52$) на этапах лучевого или химиолучевого лечения в зависимости от суммарной очаговой дозы (СОД) облучения по классификации Radiation therapy oncology group (RTOG)

Table 1. Arithmetic means of mycosis severity in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area of the 1st group ($n = 52$) during radiotherapy and chemoradiotherapy depending on the total radiation dose (TRD) per the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) classification

СОД, Гр TRD, Gy	$M \pm \delta$
0	0
6	$0,20 \pm 0,06$
10	$0,26 \pm 0,06$
16	$0,36 \pm 0,06$
20	$0,44 \pm 0,06$
26	$0,94 \pm 0,05$
30	$1,06 \pm 0,09$
36	$1,81 \pm 0,01$
40	$1,88 \pm 0,03$
46	$1,90 \pm 0,13$
50	$2,19 \pm 0,13$

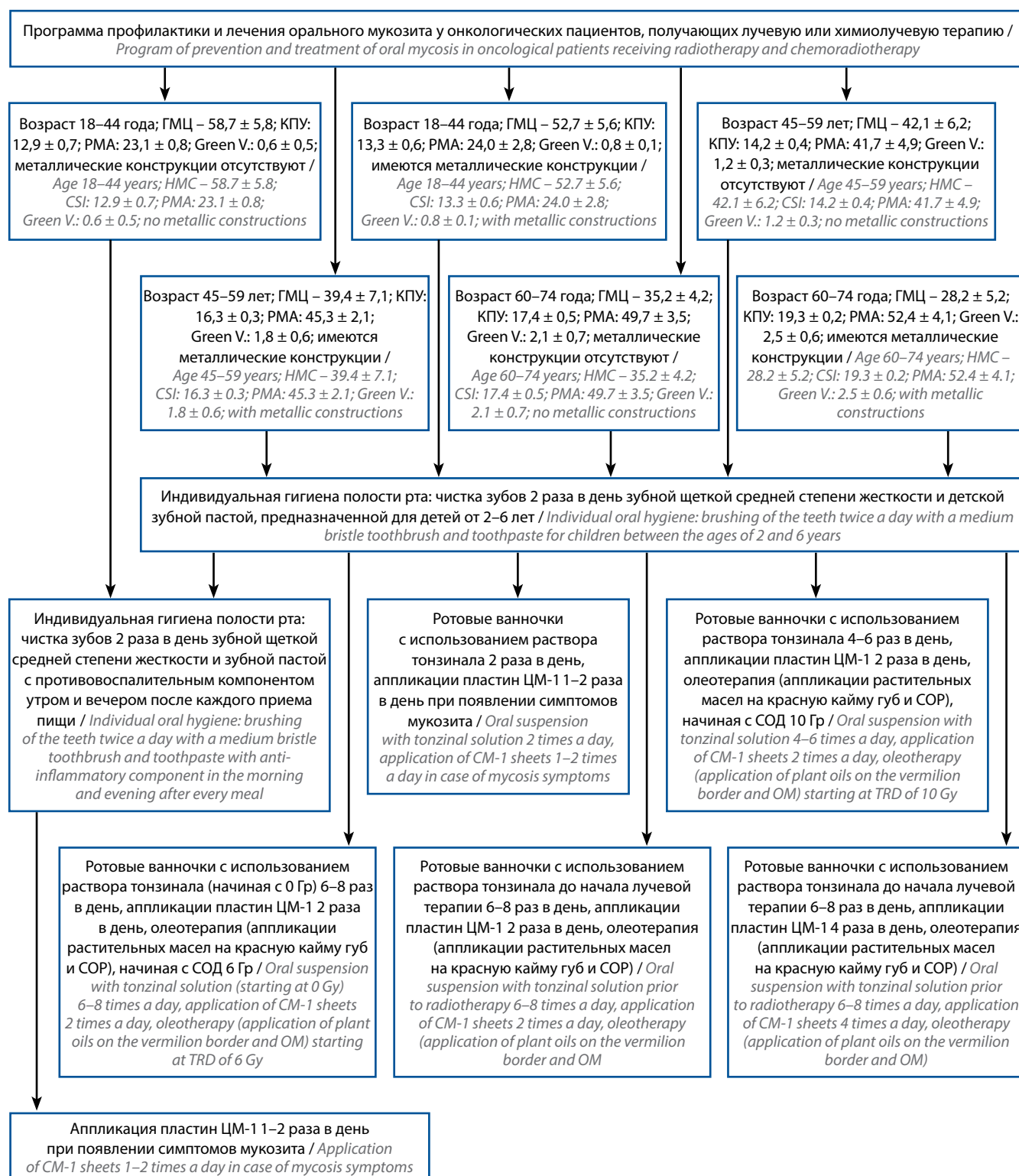
Примечание. Здесь и в табл. 2–4: M — среднеарифметическое значение; δ — стандартное отклонение.

Note. Here and in Tables 2–4: M — arithmetic mean; δ — standard deviation.

Таблица 2. Среднеарифметические значения качества жизни пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области 2-й группы ($n = 52$) на протяжении курса лучевой или химиолучевой терапии в зависимости от суммарной очаговой дозы (СОД) облучения по опроснику European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30-questions (EORTC QLQ-C30)

Table 2. Arithmetic means of quality of life in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area of the 2nd group ($n = 52$) during radiotherapy and chemoradiotherapy depending on the total radiation dose (TRD) per the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30-questions (EORTC QLQ-C30)

СОД, Гр TRD, Gy	$M \pm \delta$
0	$28,10 \pm 1,42$
10	$29,00 \pm 0,50$
20	$29,19 \pm 1,42$
30	$31,13 \pm 2,42$
40	$33,31 \pm 2,84$
50	$35,44 \pm 3,72$



Программа профилактики и лечения орального мукозита у онкологических пациентов, получающих лучевую или химиолучевую терапию. ГМЦ – гемомикроциркуляция; КПУ – индекс интенсивности кариеса (кариозные, пломбированные, удаленные зубы); PMA – пародонтальный папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс; СОР – слизистая оболочка рта; СОД – суммарная очаговая доза; Green V. – индекс гигиены рта Грина–Вермиллиона

Program of prevention and treatment of oral mycosis in oncological patients receiving radiotherapy and chemoradiotherapy. HMC – hemomicrocirculation; CSI – caries severity index (decayed, filled, missing permanent teeth); PMA – periodontal papillary marginal alveolar index; OM – oral mucosa; TRD – total radiation dose; Green V. – oral hygiene index by Greene and Vermilion

пациенты сохраняли способности самостоятельно питаться, осуществлять гигиенический уход за полостью рта, развившиеся клинические проявления не препятствовали полноценному сну и не мешали при разговоре.

Унифицированную программу (см. рисунок) применяли для профилактики и лечения оральных мукозитов у пациентов 2-й группы (2017–2021 гг.), которые были разделены на 3 подгруппы согласно возрасту: в подгруппу 2а вошли больные 18–44 лет ($n = 14$), в подгруппу 2б – 45–59 лет ($n = 27$), в подгруппу 2в – 60–74 лет ($n = 23$).

Результаты клинических наблюдений, определения степени тяжести орального мукозита, показателей ГМЦ

и оценки качества жизни пациентов 2-й группы представлены в табл. 3–5.

Данные, представленные в табл. 3–5, демонстрируют, что унифицированный подход к профилактике и лечению оральных мукозитов может быть также эффективен, как и персонифицированный. Максимальное среднеарифметическое значение степени тяжести, достигаемое на протяжении всего этапа противоопухолевого лечения, составило $2,44 \pm 0,05$. У пациентов практически не развивался оральный мукозит III степени тяжести. Качество жизни больных ухудшилось на 51,5 %, но при этом все они сохранили способности самостоятельно питаться и осуществлять уход за ротовой полостью. Показатели ГМЦ слизистой оболочки

Таблица 3. Среднеарифметические значения степени тяжести оральных мукозитов у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области 2-й группы на этапах лучевого или химиолучевого лечения в зависимости от суммарной очаговой дозы облучения (СОД) по классификации Radiation therapy oncology group (RTOG)

Table 3. Arithmetic means of oral mycosis severity in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area of the 1st group during radiotherapy or chemoradiotherapy depending on the total radiation dose (TRD) per the RTOG classification

СОД, Гр TRD, Gy	Подгруппа 2а (18–44 года; $n = 14$) Subgroup 2a (18–44 years; $n = 14$)	Подгруппа 2б (45–59 лет; $n = 27$) Subgroup 2b (45–59 years; $n = 27$)	Подгруппа 2в (60–74 года; $n = 23$) Subgroup 2c (60–74 years; $n = 23$)	М $\pm$ δ
0–10	0	$0,1 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,02$
10–20	$0,2 \pm 0,08$	$0,3 \pm 0,08$	$1,17 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,01$
20–30	$0,24 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02$	$1,52 \pm 0,07$	$0,77 \pm 0,05$
30–40	$1,40 \pm 0,11$	$1,51 \pm 0,11$	$1,92 \pm 0,02$	$1,61 \pm 0,05$
40–50	$1,75 \pm 0,08$	$1,84 \pm 0,08$	$2,65 \pm 0,01$	$2,08 \pm 0,05$
50–60	$1,87 \pm 0,17$	$2,55 \pm 0,17$	$2,95 \pm 0,09$	$2,45 \pm 0,05$
≥ 60	$1,22 \pm 1,09$	$3,01 \pm 0,12$	$3,09 \pm 0,05$	$2,44 \pm 0,05$

Таблица 4. Среднеарифметические значения качества жизни пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области 2-й группы на протяжении курса лучевой или химиолучевой терапии в зависимости от суммарной очаговой дозы (СОД) облучения по опроснику Oral health impact profile 14 (OHIP-14), баллы

Table 4. Arithmetic means of quality of life in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area of the 2nd group during radiotherapy or chemoradiotherapy depending on the total radiation dose (TRD) per the Oral Health Impact Profile 14 (OHIP-14), score

СОД, Гр TRD, Gy	Подгруппа 2а (18–44 года; $n = 14$) Subgroup 2a (18–44 years; $n = 14$)	Подгруппа 2б (45–59 лет; $n = 27$) Subgroup 2b (45–59 years; $n = 27$)	Подгруппа 2в (60–74 года; $n = 23$) Subgroup 2c (60–74 years; $n = 23$)	М $\pm$ δ	
				До лечения Prior to treatment	После лечения After treatment
0 (до лечения) 0 (prior to treatment)	$17,2 \pm 3,3$	$17,8 \pm 7,3$	$19,1 \pm 6,2$	$18,1 \pm 4,2$	$30,8 \pm 2,8$
14	$19,1 \pm 3,4$	$25,4 \pm 3,8$	$33,5 \pm 6,1$		
28	$21,2 \pm 3,5$	$27,9 \pm 3,7$	$35,3 \pm 4,3$		
≥ 42	$24,6 \pm 3,9$	$29,7 \pm 2,7$	$36,6 \pm 3,8$		
После лечения After treatment	$25,5 \pm 2,5$	$29,2 \pm 3,5$	$38,1 \pm 2,6$		

Таблица 5. Показатели гемомикроциркуляции (ГМЦ) слизистой оболочки рта и их корреляция с показателями степени тяжести оральных мукозитов, возникших на фоне лучевого или химиолучевого лечения, у пациентов плоскоклеточным раком орорфарингеальной области 2-й группы в зависимости от суммарной очаговой дозы (СОД) облучения

Table 5. Hemomicrocirculation (HMC) in the oral mucosa and its correlation with severity of oral mycosis developed due to radiation or chemoradiation treatment in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area of the 2nd group depending on the total radiation dose (TRD)

Подгруппа Subgroup	ГМЦ до лечения, перфузия крови — ам- плитуда сигнала, В HMC prior to treatment, blood perfusion — signal amplitude, V	ГМЦ после лечения, перфузия крови — ам- плитуда сигнала, В HMC after treatment, blood perfusion — signal amplitude, V	СОД, Гр TRD, Gy			Коэффициент корреляции с показателями степени тяжести оральных мукозитов Correlation coefficient for oral mycosis severity
			0–20	22–40	≥42	
2a (18–44 года) 2a (18–44 years)	44,70	34,03	32,28	34,19	31,08	–0,85
2б (45–59 лет) 2b (45–59 years)	35,78	26,23	23,94	25,13	23,66	–0,99
2в (60–74 года) 2c (60–74 years)	24,55	15,61	13,94	16,29	12,95	–0,77

рта снизились на 14,5 %, что является закономерной реакцией на ЛТ.

Обсуждение

Несмотря на многочисленные публикации по вопросам профилактики и лечения оральных мукозитов у онкологических больных, в практическом здравоохранении уделяется недостаточно внимания этим проблемам. Большинство пациентов начинают получать противоопухолевое лечение без предварительной стоматологической подготовки, не знают о его возможных нежелательных явлениях, что свидетельствует о недооценке значения стоматологического статуса в этиологии осложнений и роли стоматолога в лечении больных со злокачественными новообразованиями.

Полученные нами данные демонстрируют значимость и результативность стоматологического сопровождения. Это подтверждают и результаты ранее проведенных исследований, в ходе которых применяли палифермин, факторы роста кератиноцитов, низкоинтенсивное лазерное излучение, озон и другие методы лечения [13, 21, 24, 26].

Заключение

Сравнение результатов 1-й и 2-й групп показало, что клинически персонифицированный подход более эффективен: среднее значение степени тяжести оральных

мукозитов в 1-й группе на 11 % меньше, чем при унифицированном подходе ($p < 0,05$). Также отмечается менее выраженное снижение качества жизни пациентов: на 24 % по сравнению с унифицированным подходом ($p < 0,05$).

При этом персонифицированный подход является экономически более затратным, предполагает наличие стоматологической службы, неограниченный доступ к стоматологическому кабинету всех онкологических пациентов, постоянное наблюдение со стороны врача-стоматолога и своевременную коррекцию проводимого местного лечения. При унифицированном подходе врач-стоматолог предварительно определяет программу профилактики и терапии оральных мукозитов на основе исходных показателей. Следовать данной программе пациент может как самостоятельно, так и под контролем лечащего врача-онколога, без постоянного участия и контроля стоматологической службы, что можно осуществить практически в любых учреждениях онкологического профиля.

Таким образом, выбор оптимального подхода к профилактике и лечению орального мукозита у онкологических пациентов является значимой научной и клинико-практической задачей, определяемой рядом составляющих. И персонифицированный, и унифицированный подходы могут быть рекомендованы для применения в онкологических учреждениях различного уровня.

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 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. 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, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина, 2013. С. 119–146. Paches A.I. Tumors of the head and neck. 5th ed., add. and reprint. M.: Practical Medicine, 2013. Pp. 119–146. (In Russ.).
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer of the Oral Cavity. Version 2.2018.
4. Гельфанд И.М., Романов И.С., Удинцов Д.Б. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2016;6(1):43–5. DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-43-45 Gelfand I.M., Romanov I.S., Udintsov D.B. Tactics of treatment of localized forms of cancer of the oral mucosa. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;6(1):43–5. (In Russ.). DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-43-45
5. Решетов И.В., Славнова Е.Н., Волченко Н.Н. и др. Опухоли головы и шеи. Технологии лечения, реконструкции, реабилитации: монография. М., 2016. 514 с. Reshetov I.V., Slavnova E.N., Volchenko N.N. et al. Tumors of the head and neck. Technologies of treatment, reconstruction, rehabilitation: monograph. Moscow, 2016. 514 p. (In Russ.).
6. Buffart L.M., Sweegers M.G., May A.M. et al. Targeting exercise interventions to patients with cancer in need: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2018;110(11):1190–200. DOI: 10.1093/jnci/djy161
7. Midgley A.W., Lowe D., Levy A.R. et al. Exercise program design considerations for head and neck cancer survivors. Eur Arch Otorhinolaryngol 2018;275(1):169–79. DOI: 10.1007/s00405-017-4760-z
8. Kinead B., Schettler P.J., Larson E.R. et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: results from a randomized early phase trial. Cancer 2018;124(3):546–54. DOI: 10.1002/cncr.31064
9. Злокачественные новообразования полости рта: клинические рекомендации 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/164_1. Malignant neoplasms of the oral cavity: clinical recommendations 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/164_1.
10. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли 2021;11(3s2). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51 Practical recommendations for the treatment and prevention of mucositis. Practical recommendations of RUSSCO. Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors 2021;11(3s2). (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51
11. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орфарингеальной области. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):12–21. DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-3-12-21 Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V., Shashkov S.V. Basic principles of management of patients with mucositis and dermatitis during radiation treatment with drug modification of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;6(3):12–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-12-21
12. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Клинические рекомендации ESMO по лечению мукозитов слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. 2010. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/mucositis.pdf>. Minimum clinical guidelines of the European Society of Medical Oncology (ESMO). ESMO clinical guidelines for the treatment of mucositis of the oral mucosa and gastrointestinal tract. 2010. Available at: <https://rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/mucositis.pdf>. (In Russ.).
13. Седова Е.С., Масленникова А.В., Канищева Н.В. и др. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки. Сибирский онкологический журнал 2018;17(2):11–7. Sedova E.S., Maslennikova A.V., Kanishcheva N.V. et al. The effectiveness of low-intensity laser radiation for the prevention and treatment of radiation-induced mucositis of the oral cavity and pharynx. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2018;17(2):11–7. (In Russ.).
14. Рак ротоглотки: клинические рекомендации. 2018. Доступно по: https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-rak-rotoglotki-utv-minzdravom-rossii_1/. Oropharyngeal cancer: clinical recommendations. 2018. Available at: https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-rak-rotoglotki-utv-minzdravom-rossii_1/. (In Russ.).
15. Титова В.А., Снигирева Г.П., Петровский Ю.В., Телышева Е.Н. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта. Сибирский онкологический журнал 2016;15(5):47–54. Titova V.A., Snigireva G.P., Petrovsky Yu.V., Telysheva E.N. Modern approaches to radiation treatment of oral tumors. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2016;15(5):47–54. (In Russ.).
16. Kusiak A., Jereczek-Fossa B.A., Cichońska D., Alterio D. Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem – literature review. Int J Environ Res Public Health 2020;17(7):2464. DOI: 10.3390/ijerph17072464
17. Khanal S., Poudel A., Sharan K., Palaian S. Oncology pharmacy practice in a teaching hospital in Nepal. J Oncol Pharm Pract 2010;16(2):75–9. DOI: 10.1177/1078155209337662
18. Maria O.M., Eliopoulos N., Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. Front Oncol 2017;7:89. DOI: 10.3389/fonc.2017.00089
19. Buentzel J., Bauer C., Buentzel J. How to bridge the gap? European medical plants used for treating oral mucositis: on the search for evidence. J Cancer Res Clin Oncol 2020;146(4):985–1001. DOI: 10.1007/s00432-020-03124-x
20. Ana G.S., Normando A.G.C., de Toledo I.P. et al. Topical treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review of randomized clinical trials J Cancer Prev 2020;21(7):1851–66. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.7.1851
21. Shuai T., Tian X., Shi B. et al. Prophylaxis with oral zinc sulfate against radiation induced oral mucositis in patients with head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis of four randomized controlled trials. Front Oncol 2019;9:165. DOI: 10.3389/fonc.2019.00165
22. Liu S., Zhao Q., Zheng Z. et al. Status of treatment and prophylaxis for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. Front Oncol 2021;11:642575. DOI: 10.3389/fonc.2021.642575
23. Dharman S., Maragathavalli G., Shanmugasundaram K., Shanmugam R.K. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of curcumin/turmeric for the prevention and amelioration of radiotherapy/radiochemotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev 2021;22(6):1671–84. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.6.1671

24. Agha-Hosseini F., Pourpasha M., Amanlou M., Moosavi M.-S. Mouthwash containing vitamin E, triamcinolone, and hyaluronic acid compared to triamcinolone mouthwash alone in patients with radiotherapy-induced oral mucositis: randomized clinical trial. *Front Oncol* 2021;11:614877. DOI: 10.3389/fonc.2021.614877
25. Еремина А.О., Задеренко И.А., Иванов С.Ю. и др. Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орорингеальной области: обзор литературы. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(3):72–80. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-72-80
Eremina A.O., Zaderenko I.A., Ivanov S.Yu. et al. Oral mucositis in patients with oncological pathology of the oropharyngeal region: review. *Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-72-80
26. Romanenko I., Arakelyan K., Zyblytskaya E. Dynamics of cytokine profile in cancer patients with chemo-ray oral mucositis during treatment. *Actual Problems Dentistry* 2021;17(2). Available at: <https://dental-press.ru/en/nauka/article/45547/view>.
27. Аванесов А.М., Кандакова Е.Ю., Ивашихин А.В. и др. Обоснование необходимости междисциплинарного подхода к профилактике и лечению орального мукозита у пациентов с опухолями головы и шеи. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии* 2020;3. Доступно по: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v20/docs/avanesov_t3.pdf.
- Avanesov A.M., Kandakova E.Yu., Ivashin A.V. et al. Substantiation of the need for an interdisciplinary approach to the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck tumors. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology* 2020;3. (In Russ.). Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v20/docs/avanesov_t3.pdf.
28. Machiels J.-P., René Leemans C., Golusinski W. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS ESMO ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
29. Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126(19):4423–31. DOI: 10.1002/cncr.33100
30. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общероссийской онкологической сети (США). Под ред. А.М. Мудунова, С.О. Подвязникова, С.Б. Алиевой и др. М.: АБВ-пресс, 2018. С. 14.
Clinical guidelines for the treatment of head and neck tumors of the National Cancer Network (USA). Ed. by A.M. Mudunov, S.O. Podvyaznikov, S.B. Alieva et al. Moscow: ABV-press, 2018. P. 14. (In Russ.).

Вклад авторов

Е.Н. Гвоздикова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.М. Аванесов, Е.Ф. Халиль, Е.Ю. Кандакова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
К.А. Аванесов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contribution

E.N. Gvozdikova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;
A.M. Avanesov, E.F. Khalil, E.Yu. Kandakova: development of research design, article writing;
K.A. Avanesov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Гвоздикова / E.N. Gvozdikova: <https://orcid.org/0000-0002-8037-594X>
А.М. Аванесов / A.M. Avanesov: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 15.02.2022. Принята к публикации: 16.06.2022.

Article submitted: 15.02.2022. Accepted for publication: 16.06.2022.

Лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи: современные стандарты и дальнейшие перспективы

А.Р. Геворков¹, А.В. Бойко¹, А.П. Поляков¹, А.В. Черниченко¹, В.А. Герасимов¹,
И.А. Мещерякова¹, А.Д. Каприн¹⁻³

¹Московский 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;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

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

Плоскоклеточный рак кожи составляет 20 % всех злокачественных немеланомных новообразований кожи, являющихся одними из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Противоопухолевое лечение, как правило, достаточно эффективно. Частота излечения достигает 90 %, а общая частота локальных рецидивов — 25 %. Основным методом лечения первичных злокачественных новообразований кожи является хирургическое вмешательство. К ключевым факторам риска локорегионарного рецидива относятся локализация (область головы и шеи), размер (диаметр >2 см), глубина инвазии (>4 мм), дифференцировка опухоли, периневральное поражение, нарушение иммунного статуса пациента (иммуносупрессия), выраженная сопутствующая патология и предыдущее лечение.

При лечении больных с запущенными формами плоскоклеточного рака кожи показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости составляют 50–80, 30–35 и 15–16 % соответственно. Лучевая терапия относится к радикальным вариантам лечения данной патологии и обеспечивает 5-летние показатели выживаемости на уровне 90 %, а также хорошие косметические результаты в 80 % случаев. Существуют 3 основных направления применения этого вида лечения плоскоклеточного рака кожи: самостоятельное по радикальной программе, адъювантное в комбинации с оперативным вмешательством и паллиативная лучевая терапия. Чаще всего лучевая терапия используется в рамках адъювантного послеоперационного лечения и изначально не рассматривается в качестве самостоятельного консервативного лечения пациентов с плоскоклеточным раком кожи моложе 45 лет и при резектабельности опухоли, особенно высокого риска. Самостоятельная лучевая терапия проводится при неоперабельности пациентов, нерезектабельности опухоли, функционально или косметически неудовлетворительных потенциальных результатах хирургического вмешательства, а также при отказе от операции. Паллиативная лучевая терапия является доступным, хорошо зарекомендовавшим себя методом борьбы с тягостной симптоматикой и нередко обеспечивает длительный локальный контроль над опухолью.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, лучевая терапия, адъювантная терапия, химиолучевая терапия

Для цитирования: Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П. и др. Лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи: современные стандарты и дальнейшие перспективы. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):53–70. DOI: 10.17650/222-1468-2022-12-3-53-70

Radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: current standards and outlooks

A.R. Gevorkov¹, A.V. Boyko¹, A.P. Polyakov¹, A.V. Chernichenko¹, V.A. Gerasimov¹, I.A. Meshcheryakov¹, A.D. Kaprin¹⁻³

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

²National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Artem Rubenovich Gevorkov *dr.gevorkov@gmail.com*

Cutaneous squamous cell carcinoma accounts for 20 % of all malignant non-melanoma skin tumors, which is one of the most common cancers worldwide. Antitumor treatment is usually very effective: cure rate reaches 90 %, while local recurrence rate is 25 %. The main treatment option for primary skin cancers is surgery. The most significant risk factors for locoregional recurrence include tumor location (head and neck), size (>2 cm), depth of invasion (>4 mm), tumor differentiation grade, perineural invasion, immune system disorders (immunosuppression), severe concomitant diseases, and previous treatment.

In patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma, 1-year, 2-year, and 3-year survival rates are 50–80, 30–35 and 15–16 %, respectively. Radiotherapy is a radical treatment option that increases the 5-year survival rate to 90 % and ensures good cosmetic results in 80 % of cases. There are 3 main variants of radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: sole radiotherapy according to a radical program, adjuvant radiotherapy in combination with surgery, and palliative radiotherapy. Most frequently, radiotherapy is used as part of adjuvant postoperative treatment and is not initially considered as a sole conservative treatment for cutaneous squamous cell carcinoma patients below 45 years of age with resectable tumors, especially high-risk tumors. Palliative radiotherapy is an affordable and effective method for combating painful symptoms; moreover, it often provides long-term local control.

Keywords: cutaneous squamous cell carcinoma, radiotherapy, adjuvant therapy, chemoradiotherapy

For citation: Gevorkov A.R., Boyko A.V., Polyakov A.P. et al. Radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: current standards and outlooks. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):53–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-53-70

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи, в том числе плоскоклеточный рак кожи (ПКРК), являются одними из самых распространенных в мире онкологических заболеваний. По частоте встречаемости ПКРК уступает лишь базальноклеточному раку. Эта патология составляет 20 % всех злокачественных немеланомных новообразований кожи области головы и шеи, а при локализации в области ушной раковины — до 40 %. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. рак кожи (кроме меланомы и базальноклеточного рака) был выявлен у 1 млн 198 тыс. 73 человек. Умерли от рака кожи (в том числе от базальноклеточного) 63 тыс. 731 больной [1].

В России ЗНО кожи также являются одной из ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости как мужчин (9,0 %, кроме меланомы), так и женщин (12,5 %, кроме меланомы) [2]. Так, в 2020 г. данные ЗНО (кроме меланомы) на территории нашей страны были выявлены у 22 тыс. 934 человек (средний возраст — 69,4 года).

Противоопухолевое лечение, как правило, достаточно эффективно. Частота излечения достигает 90 %, что подтверждается довольно низкими показателями смертности. Так, в 2020 г. от ЗНО кожи (кроме меланомы) умерли 710 человек. При этом показатели смертности ежегодно снижаются в среднем на 1,5 %. Основным методом лечения первичных ЗНО кожи является хирургическое вмешательство. В России оно выполнено 72,2 % пациентов, подлежащих радикальному лечению. Лучевая терапия (ЛТ) была проведена в 24,2 % случаев, комбинированное лечение — в 3,6 % [3].

Чаще всего рост опухоли ограничен собственно кожей и подлежащими тканями, что позволяет выпол-

нять радикальные вмешательства в рамках самостоятельного хирургического лечения. Однако первичный ПКРК характеризуется вариабельностью темпов роста опухоли, а также склонностью к поражению регионарных ЛУ (от 1 % при высокодифференцированных опухолях до 10 % при низкодифференцированных, размере >3 см и/или глубине инвазии >4 мм). В случае развития ПКРК в области послеожогового рубца частота регионарного метастазирования достигает 10–30 %. Также есть относительно небольшая вероятность отдаленного метастазирования с общей смертностью около 2–3 %. При ПКРК головы и шеи возможно как гематогенное, так и периневральное распространение опухоли в центральную нервную систему [4].

Общая частота локальных рецидивов составляет 25 %. К основным факторам риска развития локорегионарного рецидива относятся локализация опухоли (область головы и шеи), ее размер (диаметр опухоли >2 см), дифференцировка, глубина инвазии (>4 мм), периневральное поражение, нарушение иммунного статуса пациента (иммуносупрессия), выраженная сопутствующая патология и предыдущее лечение [5]. Опухоли, возникающие на участках, не подвергающихся солнечному воздействию, а также в области предшествующего облучения, термического повреждения, зонах рубцевания или хронического язвенного поражения более склонны к рецидивированию и метастазированию.

Низкодифференцированный и анапластический ПКРК метастазирует чаще, чем высокодифференцированный. Срединно расположенный ПКРК в области маски лица и губы наиболее склонен к невральнй инвазии [4]. Следует подчеркнуть, что периневральная инвазия является одним из ключевых факторов,

негативно влияющих на результаты лечения, что было показано в работе С. J. Balamucki и соавт., опубликованной в 2012 г. [6]. При равных показателях 5-летней общей выживаемости пациентов наличие клинически определяемой перинеуральной инвазии сказывалось на 5-летней безрецидивной выживаемости (73 % против 64 %), локальном (80 % против 54 %) и локорегионарном контроле (70 % и 51 %).

Таким образом, оправдано выделение группы высокого риска, характеризующейся склонностью к местному рецидивированию, метастазированию и худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости. Более 50 % новых случаев заболевания ПКРК приходится на локализацию в области головы и шеи. Расположение опухоли в области маски лица или ее размер ≥ 1 см являются критериями включения в группу высокого риска [7, 8]. К ним также относятся низкая степень дифференцировки опухоли, ее размер (диаметр > 2 см) и глубина инвазии (> 4 мм), десмоплазия опухоли, наличие перинеуральной инвазии, а также соматическое состояние пациента, включая иммуносупрессию [9]. Например, P. S. Karia и соавт. проанализировали 1818 случаев ПКРК и выявили 4 основных фактора риска рецидива опухоли, в числе которых ее размер (≥ 2 см), низкая дифференцировка, перинеуральная инвазия ($\geq 0,1$ мм нерва) и инвазия в жировую клетчатку. Так, 10-летние показатели риска локального рецидива при отсутствии названных факторов составили 0,6 %, при наличии 1 фактора — 5 %, 2–3 факторов — 21 %, 4 факторов — 67 %.

Применение дифференцированного подхода к оценке эффективности лечения с учетом факторов риска показало, что при, казалось бы, в целом благоприятном прогнозе лечения больных ПКРК результаты терапии значительно различаются. Так, по данным J. Claveau и соавт., наблюдаются различия в частоте локального рецидивирования (47,2 % против 3,0 %), метастатического поражения регионарных ЛУ (47,3 % против 4,0 %) и смертности (70,0 % против 1,5 %) в группах высокого и низкого рисков [10]. В публикациях последних лет приводится более детальная оценка влияния каждого из факторов на прогноз заболевания, включая наличие 5 и более регионарных метастазов. Наличие этого фактора, по данным A. Ebrahimi и соавт., статистически достоверно снижает показатели общей и безрецидивной выживаемости [11].

Адекватная стратификация пациентов на группы риска позволяет выбрать оптимальную тактику лечения пациентов разных групп: наиболее косметически и функционально щадящую при низком риске рецидивирования и, наоборот, предполагающую интенсивное противоопухолевое воздействие при высоком риске его развития, в том числе применение адъювантной лучевой и лекарственной терапии (таргетной, иммунной/или химиотерапии) [12]. Одним из перспективных

направлений является выделение групп высокого риска на основании клинических данных о пациенте и опухоли, а также биологических характеристик, в том числе с учетом генетического профиля новообразования [13–15].

Таким образом, залогом успешного определения тактики лечения является использование мультидисциплинарного подхода с обязательным участием как минимум хирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта. Оптимизация плана ведения пациентов с учетом возможностей современной лучевой и лекарственной терапии приобретает особое значение при запущенных формах ПКРК, когда показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости могут снижаться до 50–80, 30–35 и 15–16 % соответственно [16].

Показания и противопоказания к проведению лучевой терапии

Лучевая терапия (ЛТ) относится к радикальным вариантам лечения ПКРК. В качестве самостоятельного метода она чаще всего назначается пациентам старше 45 лет или при наличии противопоказаний к операции. Это связано как с высокой эффективностью хирургического лечения у молодых пациентов, так и с риском развития у них радиоиндуцированных новообразований при значительной ожидаемой продолжительности жизни [17]. В случае предполагаемых неудовлетворительных косметических результатов оперативного вмешательства приоритетным считается облучение первичных опухолей центральной зоны лица, области вокруг носа и глаз. Лучевая терапия не рекомендована при инвазии опухоли в хрящ или поражении кожи над ним (например, кожи ушной раковины). Относительным противопоказанием к ее проведению является предшествующая трансплантация органов (сердца, почки) и/или иммуносупрессивное лечение в связи с повышенным риском появления новых ЗНО кожи.

При ЛТ ПКРК 5-летняя выживаемость составляет около 90 %, а хорошие косметические результаты после лечения наблюдаются более чем в 80 % случаев [18]. Отмечается удовлетворительная переносимость лечения, постлучевые осложнения встречаются редко. К возможным отсроченным побочным эффектам относятся телеангиэктазии, атрофия кожи, гипопигментация, алопеция, некроз кожи (3 %), остеорадионекроз (1 %), хондрит/некроз хряща (возникает крайне редко при фракционировании < 3 Гр). Следует учитывать, что при облучении опухоли в непосредственной близости от слезной железы и ее протока может возникнуть синдром сухого глаза [19].

Лучевая терапия предусматривает применение общепринятых критериев оценки ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений. При ПКРК мишенью в первую очередь служит кожа, которая при лечении ЗНО других локализаций является органом

риска, что требует минимизации лучевой нагрузки. При этом лучевой дерматит, развивающийся в ходе ЛТ, например опухолей головы и шеи, нередко является причиной перерывов в лечении и общей пролонгации курса, что сказывается на эффективности противоопухолевой терапии. При лечении ЗНО кожи максимум лучевой нагрузки чаще всего приходится именно на ее пораженные участки, поэтому необходимо контролировать и осуществлять своевременную коррекцию терапии сопровождения с целью реабилитации больных во время и после облучения.

Для оценки побочных эффектов лечения на практике чаще всего применяются Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, общие критерии определения токсических побочных эффектов, версия 4.03) и шкала оценки осложнений лучевой терапии Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (табл. 1, 2). Клиническая картина лучевого дерматита II и III степени, согласно CTCAE, представлена на рис. 1, 2.

Таблица 1. Классификация лучевого дерматита по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 4.03

Table 1. Classification of radiation dermatitis using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03

Степень Grade	Характеристика Characteristics
I	Слабая эритема или сухая десквамация Mild erythema or dry desquamation
II	Умеренная и острая эритема, очаговая влажная десквамация, в основном ограниченная кожными складками, умеренный отек Moderate and acute erythema, focal moist desquamation primarily limited to skin folds, moderate edema
III	Влажная десквамация вне кожных складок; кровотечение из небольших травм и ссадин Wet desquamation beyond skin folds; bleeding from minor injuries
IV	Некроз кожи или изъязвление на всю толщу дермы, спонтанное кровотечение из пораженных участков Skin necrosis and ulceration through entire dermis, spontaneous bleeding from affected areas

С учетом потенциально низкой эффективности лечения и высокого риска развития постлучевых осложнений были сформулированы следующие противопоказания к ЛТ:

- системные заболевания кожи (склеродермия, пигментная ксеродерма и др.);
- локализация опухоли в ранее облученной области;
- локализация опухоли в области рубца после ожога;
- локализация опухоли в плохо кровоснабжаемой и/или регулярно травмируемой области.

К относительным противопоказаниям к ЛТ относятся:



Рис. 1. Лучевой дерматит: а — II степени; б — III степени (по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 4.03)

Fig. 1. Radiation dermatitis: a — grade II; b — grade III (according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03)

Таблица 2. Классификация лучевых повреждений кожи по шкале оценки осложнений лучевой терапии Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Table 2. Classification of radiation-induced skin lesions using the criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Степень Grade	Характеристика Characteristics
I	Легкая атрофия/пигментация/частичная эпиляция Mild atrophy/pigmentation/partial hair loss
II	Умеренно выраженная атрофия/телеангиэктазия/тотальная эпиляция Moderate atrophy/telangiectasia/total hair loss
III	Выраженная атрофия/телеангиэктазия Severe atrophy/telangiectasia
IV	Изъязвление Ulceration

- инвазия опухоли в хрящ, сустав, кость;
- возраст <45 лет в связи с потенциальным риском развития отсроченного постлучевого косметического дефекта (через 5–10 лет) и/или возникновения радиоиндуцированной опухоли в облученной области;
- локализация опухоли в волосистой части (скальп, бровь) в связи с возможной необратимой эпиляцией;
- локализация во внутреннем углу глаза в связи с риском развития синдрома сухого глаза или стеноза носослезного канала;
- локализация на верхнем веке в связи с риском кератинизации конъюнктивы;
- локализация в области, подверженной инсоляции.

В целом можно выделить 3 основных направления применения лучевого лечения ПКРК: самостоятельное по радикальной программе, адъювантное в комбинации с оперативным вмешательством и паллиативную ЛТ (рис. 3). Чаще всего ЛТ используется в рамках адъювантного послеоперационного лечения и изначально не рассматривается в качестве самостоятельного



Рис. 2. Постлучевой некроз тканей шеи

Fig. 2. Post-radiation necrosis of the neck

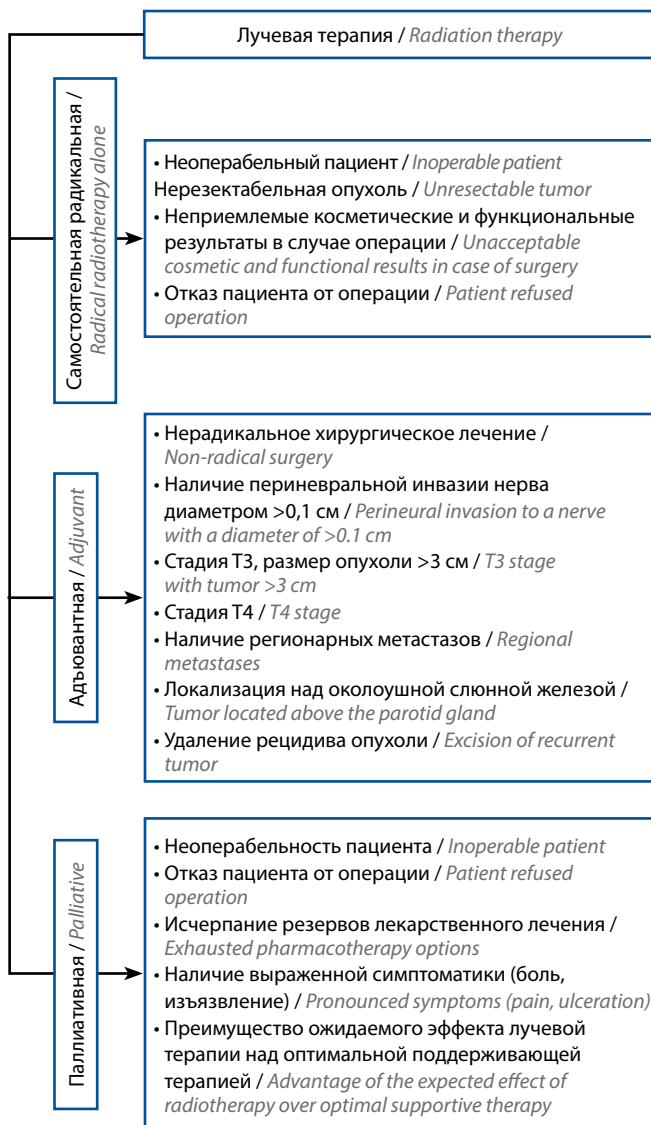


Рис. 3. Лучевая терапия в лечении плоскоклеточного рака кожи

Fig. 3. Radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma

консервативного лечения пациентов с ПКРК моложе 45 лет и при резектабельности опухоли, особенно высокого риска [20, 21].

Самостоятельная лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи по радикальной программе

Лучевая терапия может применяться в качестве самостоятельной опции при неоперабельности пациентов, функционально или косметически неудовлетворительных потенциальных результатах хирургического лечения, а также в случае отказа больного от операции [22–25].

Опыт успешной ЛТ рака кожи насчитывает более 100 лет [26, 27]. Даже старые технологии облучения позволяли получить долгосрочный эффект, что было отражено в публикациях прошлого столетия, например в статье J.S. Abbattucci и соавт., опубликованной в 1989 г. Обобщенный опыт лечения 675 больных позволил сделать вывод о низкой вероятности рецидива после облучения (менее 4 % через 2 года наблюдения) и возможности дальнейшей успешной терапии в случае неполного излечения пациентов с помощью ЛТ (с вероятностью более 85 %) [28].

В настоящее время рекомендованы следующие показания к самостоятельной ЛТ/химиолучевой терапии (ХЛТ):

- неоперабельность пациента (плохое соматическое состояние, возраст, риск анестезии);
- нерезектабельность опухоли;
- высокий риск выполнения нерадикальной операции (глубокая инвазия опухоли, особенно при локализации во внутреннем углу глазной щели, в носогубной складке, постурикулярной области);
- потенциально неудовлетворительные косметические результаты операции, в том числе в связи с массивным поверхностным опухолевым поражением (удаление носа, энуклеация глаза, ампутация уха, значительные по объему операции на губе);
- наличие множественных очагов поражения кожи;
- отказ пациента от операции.

Высокая эффективность ЛТ была показана в нескольких крупных исследованиях. Так, в 2007 г. В. Hernandez-Machin и соавт. проанализировали лечение 106 пациентов с ПКРК и выявили, что показатели 5- и 15-летнего локального контроля составили 93 и 79 % соответственно. При этом в 97 % случаев опухоли локализовались в области головы и шеи [29]. Исследование А.В. Cognetta и соавт., в которое вошли 994 пациента с ПКРК, получивших самостоятельную ЛТ, показало, что 5-летний локальный контроль составил 94 %. При лечении опухоли размером >2 см значительно возрастал риск рецидива [30].

Особенностью ЛТ являются хорошие косметические и функциональные результаты даже при значительных



Рис. 4. Результаты самостоятельной дистанционной лучевой терапии пациента с большим плоскоклеточным раком кожи cT3N0M0 (разовая очаговая доза 2 Гр; суммарная очаговая доза 66 Гр): а – до лучевой терапии; б – 14-й день после терапии; в – 64-й день после терапии; г – 96-й день после терапии (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 4. Outcome of sole external beam radiotherapy in a patient with cT3N0M0 cutaneous squamous cell carcinoma (single dose 2 Gy; total dose 66 Gy): a – before radiotherapy; б – 14 days after therapy; в – 64 days after therapy; d – 96 days after therapy (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

по объему поражения, что подтверждает многолетняя отечественная и мировая практика (рис. 4). В то же время нередко наблюдаются отсроченная реализация эффекта облучения и значительные сроки заживления нормальных тканей.

Результаты лечения достоверно коррелируют с объемом опухолевого поражения (табл. 3) [31]. При заболевании стадии T1–2 ЛТ как самостоятельный метод позволяет достичь 90–100 % выживаемости [17].

Первоочередную связь эффективности самостоятельной ЛТ и распространенности поражения ПКРК также подтверждают статистические данные о рецидивах после лечения (табл. 4) [32]. Следует подчеркнуть, что рецидивы резистентны к повторным курсам ЛТ. Т.С. Лее и соавт. в 2019 г. проанализировали результаты хирургического лечения, дистанционной ЛТ и брахитерапии 21 371 больного с ПКРК. При применении этих методов частота рецидивов в течение 1-го года составила 0,8; 2 и 0 % соответственно. Хорошие космети-

Таблица 3. Пятилетний локальный контроль в зависимости от размера опухоли

Table 3. Five-year local control depending on tumor size

Размер опухоли, см Tumor size, cm	Первичный плоскоклеточный рак кожи, % Primary cutaneous squamous cell carcinoma, %	Рецидивный плоскоклеточный рак кожи, % Recurrent cutaneous squamous cell carcinoma, %
<1,0	100	83
1,1–3,0	90	54
3,1–5,0	88	67
>5,0	60	55

ческие результаты были достигнуты в 81,0; 74,6 и 97,6 % случаев соответственно [33].

Таблица 4. Частота рецидивирования плоскоклеточного рака кожи в зависимости от распространенности опухоли

Table 4. Recurrence rate of cutaneous squamous cell carcinoma depending on tumor spread

Распространенность опухоли Tumor spread	Рецидив через 5 лет, % Recurrence after 5 years, %	Рецидив через 10 лет, % Recurrence after 10 years, %
T1	1,7	1,7
T2	7,4	14,2
T3	21,4	25,9

В то же время результаты дистанционной ЛТ могут быть преуменьшены ее осложнениями, негативно влияющими как на качество жизни, так и на общую выживаемость пациентов. При поверхностном расположении опухоли близкофокусная рентгено- и брахитерапия имеют определенное преимущество перед

дистанционной ЛТ. На рис. 5 представлены результаты ЛТ ПКРК cT4N0M0 с применением индивидуально разработанного в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России аппликатора, позволяющего обеспечить гомогенное и точно воспроизводимое дозное распределение по 7 каналам. Еще одним преимуществом такой методики является ее неинвазивный характер, поскольку внедрения каналов непосредственно в ткани не требуется. На изобретение в 2004 г. авторами получен патент (№ 2254881) [34].

Брахитерапия обеспечивает длительный локальный контроль более чем в 90 % случаев, общую и безрецидивную выживаемость на уровне 90–100 %, а также позволяет получать хорошие косметические результаты у подавляющего большинства пациентов (в 80–90 % случаев) [35]. При этом курс, как правило, ограничивается 1–6 сеансами облучения [36]. Тем не менее нельзя забывать о возможности развития таких осложнений,



Рис. 5. Результаты самостоятельного лучевого лечения (брахитерапии) пациента с плоскоклеточным раком кожи cT4N0M0 (разовая очаговая доза 3 Гр; суммарная очаговая доза 60 Гр): а – индивидуальный маска-аппликатор; б – аппликатор с 7 установленными каналами; в – внешний вид пациента до лечения; г – внешний вид пациента через 6 мес после лучевой терапии (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 5. Outcome of sole radiotherapy (brachytherapy) in a patient with cT4N0M0 cutaneous squamous cell carcinoma (single dose 3 Gy; total dose 60 Gy): а – individual applicator (mask); б – 7-channel applicator; в – patient's appearance before treatment; г – patient's appearance 6 months after radiotherapy (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

как хроническая язва (4–5 % случаев). Результаты применения данного метода во многом зависят от опыта и навыков специалистов.

При местно-распространенном опухолевом поражении и отказе от операции можно использовать одновременно ХЛТ с препаратами платины или цетуксимабом. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России одобрены следующие режимы применения ХТ в сочетании с облучением: цисплатин в дозе 75–100 мг/м² 1 раз в 21 день, в дозе 40 мг/м² еженедельно; карбоплатин AUC2 еженедельно; цетуксимаб в нагрузочной дозе 400 мг/м² и поддерживающей дозе 250 мг/м². Рекомендации основаны на результатах исследования S. Apisarnthanarax и соавт., проведенного в 2011 г. Авторы выявили эффективность одновременной ХЛТ с препаратами платины на примере успешного лечения 15 больных раком кожи высокого риска. Двухлетний локорегионарный контроль составил 79 %, безрецидивная и общая выживаемость в те же сроки — 49 и 65 % соответственно [37].

В проспективном одноцентровом исследовании II фазы M. Nottage 14 пациентов получали цисплатин в дозе 40 мг/м² или карбоплатин (AUC2) в сочетании с ЛТ общей дозой 70 Гр в 35 фракциях. Важно отметить, что все пациенты, кроме одного, смогли завершить ЛТ, а 42 % из них также получили плановую ХТ. Токсичность была приемлемой, частота полного ответа составила 57 % (8 из 14 случаев). У 2 (14 %) больных полный ответ на лечение был подтвержден результатами последующей операции. Общая 3-летняя выживаемость составила 54 % [38]. Однако Американское общество радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) не рекомендует применять ХЛТ с карбоплатином при местно-распространенном ПКРК в связи с отсутствием преимуществ в результатах лечения согласно проспективным исследованиям [24, 39].

Следует отметить, что при выборе тактики лечения ПКРК следует учитывать экономическую составляющую. По мнению H.W. Rogers и B.M. Coldiron, дистанционная ЛТ является самым дорогостоящим методом [40].

Адьювантная лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи

Адьювантное лечение пациентов с ПКРК высокого риска предусматривает несколько опций: ЛТ, ХТ, иммуно- и таргетную терапию. При этом основной опцией является послеоперационная ЛТ, суть которой заключается в обработке ложа удаленной опухоли и регионарных лимфоколлекторов с целью обеспечения локорегионарного контроля [41, 42].

При лечении ПКРК и высоком риске рецидивирования (например, при размере опухоли >2 см, наличии периневральной инвазии, локализующейся в области высокого риска) ЛТ часто проводится в адьювантном

режиме. Предусматривается облучение ложа удаленной опухоли с обработкой зон регионарных лимфоколлекторов. Послеоперационная ЛТ показана при высоком риске развития рецидива, наличии положительных краев резекции, периневральной инвазии, а также в качестве профилактической обработки регионарных лимфоколлекторов (при положительных сторожевых ЛУ без лимфаденэктомии) [22, 23]. Так, в ряде исследований было показано улучшение результатов лечения за счет применения адьювантной ЛТ при наличии периневральной инвазии [43–46]. Также показаниями к ее проведению являются поражение нескольких ЛУ, экстракапсулярное распространение опухоли, лимфоваскулярная инвазия, местно-распространенный характер и/или глубокий инфильтративный рост новообразования, а также рецидивный характер поражения [24].

Таким образом, в настоящее время выработаны следующие показания к послеоперационной ЛТ:

- положительный край резекции;
- периневральная инвазия;
- лимфоваскулярная инвазия;
- стадия Т3, размер первичной опухоли >3 см;
- стадия Т4;
- регионарное метастазирование;
- поражение кожи над околоушной слюнной железой.

Анализ данных литературы показал, что подавляющее большинство исследований носят ретроспективный характер, а также отличаются небольшим объемом клинического материала [6, 47, 48]. Исследование M.J. Veness и соавт., в которое вошли 74 австралийских пациента с метастазами ПКРК в шейные ЛУ, показало, что у больных, получавших хирургическое лечение в комбинации с адьювантной ЛТ, отмечались более низкая частота развития рецидивов и лучшие показатели 3-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, которым проводили только хирургическое лечение (15 % против 77 % и 70 % против 45 % соответственно). Однако согласно проспективному многоцентровому исследованию австралийских ученых I. Leibovitch и соавт., включавшему 1177 пациентов (у 70 из которых были показания к адьювантной ЛТ (периневральная инвазия), но лишь 37 было проведено указанное комбинированное лечение), частота рецидивов за 5-летний период наблюдения при подтвержденном периневральном росте опухоли составила 8 %, без него — 4 % [49].

За последние 10 лет в большинстве исследований было достоверно показано преимущество комбинированного лечения с использованием адьювантной ЛТ над самостоятельным хирургическим лечением (табл. 5) [50–60]. Согласно данным австралийского автора J.T. Wang, проанализировавшего лечение 122 пациентов с ПКРК, 5-летняя общая выживаемость при проведении

Таблица 5. Исследования эффективности адъювантной лучевой терапии, проведенные в 2010–2020 гг.

Table 5. Studies analyzing the efficacy of adjuvant radiotherapy published in 2010–2020

Исследование Study	Год, тип исследования Year, study design	Число пациен- тов/группа Number of patients/group	Критерии отбора Inclusion criteria	Результаты Results
M.L. Stevenson и соавт. [50] M.L. Stevenson et al. [50]	2020, ретроспек- тивное 2020, retrospective	31/X и X + ЛТ 31/S and S + RT	R0, PNI+	Лучшие показатели 5-летней БРВ ($p = 0,01$) и снижение риска рецидив- ного N+ ($p = 0,02$) Best 5-year RFS ($p = 0.01$) and reduced risk of recurrent N+ ($p = 0.02$)
J. Miller [51]	2019, ретроспек- тивное 2019, retrospective	32/X + ЛТ 32/S + RT	R0, T2b – 3	Показатель 5-летней БРВ при X + ЛТ – 91 % 5-year RFS rate after S + RT – 91 %
B.N. Harris и соавт. [52] B.N. Harris et al. [52]	2019, ретроспек- тивное 2019, retrospective	349/X и X + ЛТ 349/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, PNI+, N+ Head and neck CSCC, PNI+, N+	Лучшие ОВ и БРВ при X + ЛТ и PNI+ и/или N+ Best OS and RFS after S + RT and in case of PNI+ and/or N+
A.C. Coombs и соавт. [53] A.C. Coombs et al. [53]	2018, ретроспек- тивное 2018, retrospective	63/X и X + ЛТ 63/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, N+ (метастазы в около- ушную железу) Head and neck CSCC, N+ (metastases to the parotid gland)	Лучшие показатели 5-летней БРВ (84 % против 48 %; $p = 0,008$) Best 5-year RFS (84 % vs 48 %; $p = 0.008$)
E. Sapir и соавт. [54] E. Sapir et al. [54]	2016, ретроспек- тивное 2016, retrospective	30/X и X + ЛТ 30/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, PNI+ Head and neck CSCC, N+	Лучшие показатели 2-летней БРВ (73 % против 40 %; $p = 0,05$) Best 2-year RFS (73 % vs 40 %; $p = 0.05$)
S. Kadakia и соавт. [55] S. Kadakia et al. [55]	2016, ретроспек- тивное 2016, retrospective	53/X и X + ЛТ 53/S and S + RT	ПКРК скальпа CSCC of the scalp	Лучшие показатели 3-летней ОВ и БРВ (62,5 % против 37,5 % и 80 % против 62 % соответственно) Best 3-year OS and RFS (62.5 % vs 37.5 % and 80 % vs 62 %, respectively)
J. Wray и соавт. [56] J. Wray et al. [56]	2015, ретроспек- тивное 2015, retrospective	71/X + ЛТ 71/S + RT	ПКРК лица, ушей, скальпа, без лим- фаденэктомии CSCC of the face, ears, scalp; no lymphadenectomy	Пятилетний локорегионарный контроль при X + ЛТ – 96 % Five-year locoregional control after S + RT – 96 %
J.T. Wang и соавт. [57] J.T. Wang et al. [57]	2012, ретроспек- тивное 2012, retrospective	122/X и X + ЛТ 122/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, N+ Head and neck CSCC, N+	Лучшие показатели ОВ (66 % против 27 %; $p = 0,003$) и БРВ (74 % против 34 %; $p = 0,001$) Best OS (66 % vs 27 %; $p = 0.003$) and RFS (74 % vs 34 %; $p = 0.001$)
B. Givi и соавт. [58] B. Givi et al. [58]	2011, ретроспек- тивное 2011, retrospective	51/X и X + ЛТ 51/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, N+ Head and neck CSCC, N+	Лучшие показатели ОВ ($p = 0,002$) Best OS ($p = 0.002$)
U. Strassen и соавт. [59] U. Strassen et al. [59]	2017, ретроспек- тивное 2017, retrospective	67/X и X + ЛТ 67/S and S + RT	Рецидив ПКРК головы и шеи Recurrent head and neck CSCC	Лучшие показатели 5-летней БРВ ($p = 0,02$) и ОВ ($p < 0,05$) Best 5-year RFS ($p = 0.02$) and OS ($p < 0.05$)
E.S. Ruiz и соавт. [61] E.S. Ruiz et al. [61]	2020, ретроспек- тивное 2020, retrospective	62/X и X + ЛТ 62/S and S + RT	R0, N–	Отсутствие преимущества (локореги- онарный контроль, БРВ) No benefits (locoregional control, RFS)
S.J. Trosman и соавт. [62] S.J. Trosman et al. [62]	2020, ретроспек- тивное 2020, retrospective	104/X и X + ЛТ или ХЛТ 104/S and S + RT or CRT	Местно-распростра- ненный ПКРК головы и шеи Locally advanced head and neck CSCC	Отсутствие преимущества в 2-летней БРВ No benefits in 2-year RFS

Окончание табл. 5

The end of table 5

Исследование Study	Год, тип исследования Year, study design	Число пациентов/группа Number of patients/group	Критерии отбора Inclusion criteria	Результаты Results
M. Amoils с соавт. [63] M. Amoils et al. [63]	2017, ретроспективное 2017, retrospective	80/X и X + ЛТ или ХЛТ 80/S and S + RT or CRT	ПКРК головы и шеи, N+ Head and neck CSCC, N+	Отсутствие преимуществ в 3-летней ОБ No benefits in 3-year OS
T. Tanvetyanon и соавт. [60] T. Tanvetyanon et al. [60]	2015, ретроспективное 2015, retrospective	61/X + ЛТ и X + ХЛТ 61/S + RT and S + CRT	ПКРК высокого риска, N+ (≥ 2), экстракапсулярное распространение, R+ High-risk CSCC, N+ (≥ 2), extracapsular spread, R+	Преимущество ХЛТ над ЛТ в послеоперационном плане (медиана БРВ 40,3 мес против 15,4 мес; $p = 0,01$) CRT has advantages over RT in the postoperative plan (median RFS 40.3 months vs 15.4 months; $p = 0.01$)
S.V. Porceddu и соавт. [39] S.V. Porceddu et al. [39]	2018, проспективное (III фаза) 2018, prospective (phase III)	321/X + ЛТ и X + ХЛТ 321/S + RT and S + CRT	Местно-распространенный ПКРК головы и шеи Locally advanced head and neck CSCC	Отсутствие преимуществ ХЛТ над ЛТ в послеоперационном плане (2-летний локорегиональный контроль — 88 % против 89 %) No advantages of CRT over RT in the postoperative plan (2-year locoregional control — 88 % vs 89 %)
U. Goyal и соавт. [64] U. Goyal et al. [64]	2017, ретроспективное 2017, retrospective	32/X + ЛТ и X + ХЛТ 32/S + RT and S + CRT	ПКРК головы и шеи Head and neck CSCC	Отсутствие преимуществ ХЛТ над ЛТ в послеоперационном плане (ОБ ниже при ХЛТ; $p = 0,03$) No advantages of CRT over RT in the postoperative plan (OS lower in patients receiving CRT; $p = 0.03$)

Примечание. X — хирургическое лечение; ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия; PNI — периневральная инвазия; ПКРК — плоскоклеточный рак кожи; R0 — отрицательный край резекции; N+ — наличие регионарных метастазов; БРВ — безрецидивная выживаемость; ОБ — общая выживаемость. Полужирным начертанием выделены исследования, подтвердившие эффективность адъювантной лучевой терапии.

Note. S — surgery; RT — radiotherapy; CRT — chemoradiotherapy; PNI — perineural invasion; CSCC — cutaneous squamous cell carcinoma; R0 — negative resection margin; N+ — presence of regional metastases; RFS — relapse-free survival; OS — overall survival. Studies that have confirmed the effectiveness of adjuvant radiation therapy are highlighted in bold.

адъювантной ЛТ была достигнута в 66 % случаев, а при самостоятельном хирургическом лечении — в 27 %. Особое внимание следует уделять такому показанию к послеоперационной ЛТ, как периневральная инвазия, которая является маркером неблагоприятного исхода даже при агрессивном хирургическом и лучевом лечении. Наиболее часто поражаются тройничный (V) и лицевой (VII) нервы, что следует учитывать при выборе как объема операции, так и послеоперационной ЛТ.

В то же время нужно отметить исследования, показывающие отсутствие достоверно подтвержденной положительной роли послеоперационного облучения [39, 61–64]. При анализе результатов в ряде случаев следует учитывать такие особенности их проведения, как одноцентровый набор материала, распределение пациентов в группы без рандомизации, отсутствие контрольной группы сравнения, а также различный выбор критериев риска рецидива. Чаще всего авторы подчеркивают ключевую роль положительных краев

резекции, макроскопически определяемой периневральной инвазии и экстракапсулярного распространения регионарных метастазов независимо от проведения адъювантной терапии [54, 57, 65].

Также ЛТ и ХЛТ по радикальной программе применяются при рецидивах, в том числе при местнораспространенном характере роста опухоли и/или метастатическом поражении регионарных ЛУ. На рис. 6 представлен пример лечения пациентки 78 лет с ПКРК, ранее получавшей хирургическое пособие, у которой возник рецидив заболевания в области первичного поражения и регионарных лимфоколлекторов (с признаками экстракапсулярного выхода опухоли). В этом случае был запланирован курс ХЛТ с цисплатином в дозе 100 мг/м² 1 раз в 21 день (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр; суммарная очаговая доза (СОД) 66 Гр. Такой подход позволяет в ряде случаев получить выраженный ответ опухоли, обеспечить локальный контроль и даже полностью излечить пациентов [10].

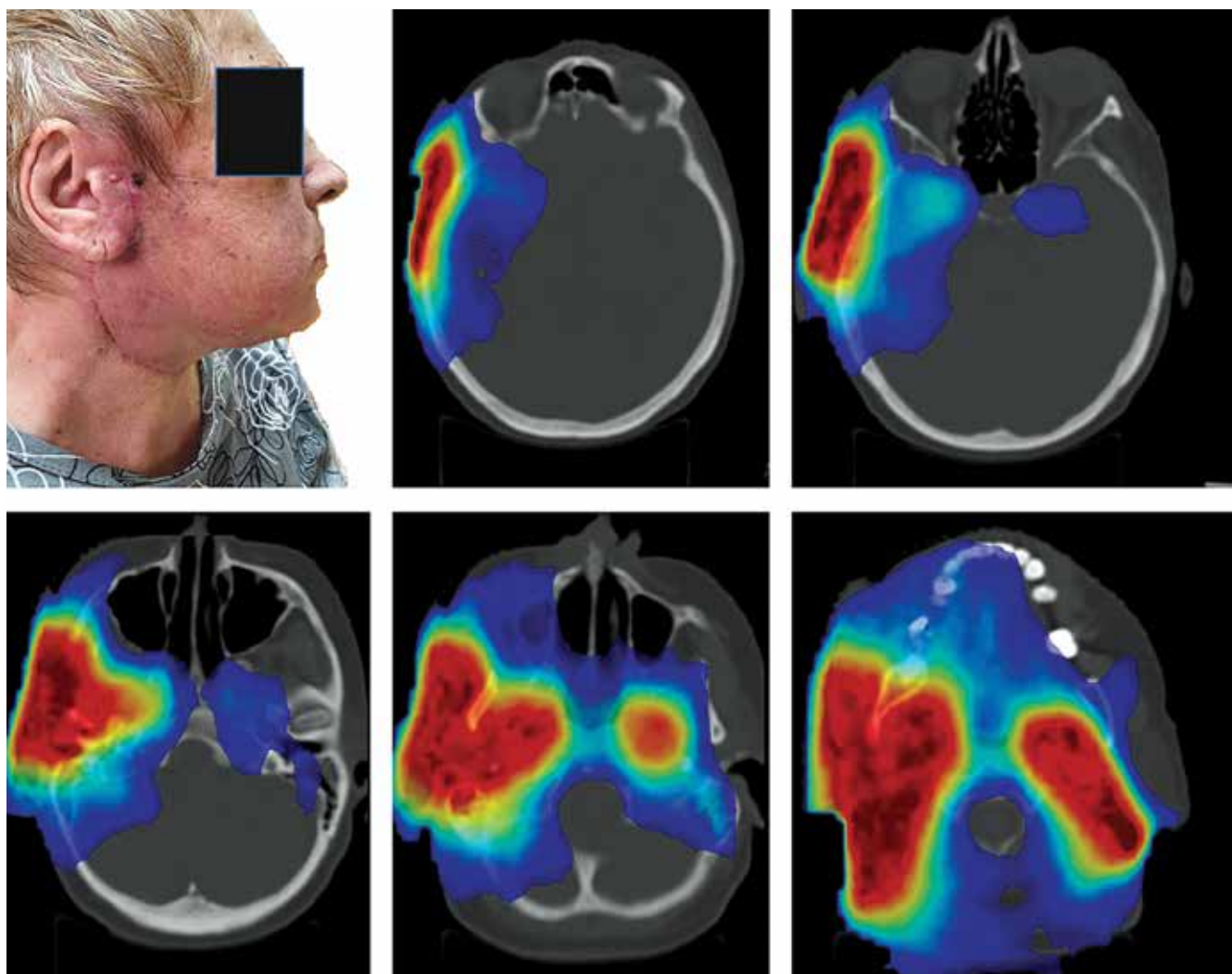


Рис. 6. Внешний вид и план самостоятельного химиолучевого лечения пациентки с плоскоклеточным раком кожи rT2N3M0 с применением цисплатина в дозе 100 мг/м² (разовая очаговая доза 2 Гр; суммарная очаговая доза 66 Гр) (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 6. Appearance of a female patient with rT2N3M0 cutaneous squamous cell carcinoma and plan of sole chemoradiotherapy with 100 mg/m² cisplatin (single dose 2 Gy; total dose 66 Gy) (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

Паллиативная лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи

Нельзя обойти вниманием группу пациентов, которым не показаны радикальное хирургическое лечение или ЛТ. Как правило, речь идет о больных, ранее уже получивших противоопухолевое пособие или не подлежащих такой терапии в связи с отягощенным соматическим статусом, неоперабельностью, массивным нерезектабельным поражением (в том числе с костной деструкцией). Им необходимо оказать помощь с целью нивелирования связанной с рецидивом симптоматики (боль, изъязвление и др.), улучшения качества жизни, и/или хотя бы временного подавления опухолевого роста. По некоторым данным, до 50–60 % больных могут не получить специальной противоопухолевой

терапии по поводу местно-распространенного рецидива ПКРК, тогда как в остальных случаях проводится паллиативное хирургическое, лучевое или лекарственное лечение [66].

Паллиативная ЛТ характеризуется вариабельностью схем подведения доз ионизирующего излучения и включает облучение в РОД 3 Гр (10 фракций), 4 Гр (4 фракции), 5 Гр (4–6 фракций), 6 Гр (6 фракций), 7 Гр (1–3 фракции), 8 Гр (1–3 фракции), 10 Гр (1–2 фракции), 12–20 Гр (1 фракция) [30, 67–69]. Паллиативное облучение нередко позволяет достичь выраженного эффекта в виде полного или частичного ответа опухоли не менее чем в 50–80 % случаев [68, 69]. Фракционирование и ограничение суммарных доз требуются, чтобы избежать выраженных побочных эффектов лечения. Частота

их развития в таком случае не превышает 3–10 %. В основном встречаются такие нежелательные явления, как телеангиэктазия, пигментация, фиброз и изъязвление [70].

На основании накопленного мирового и отечественного опыта можно сказать, что паллиативная ЛТ является доступной и достаточно эффективной мерой обеспечения локального и даже локорегионарного контроля и способствует уменьшению выраженности тягостных симптомов. Она также нередко позволяет добиться значимого улучшения качества жизни пациентов и увеличения ее продолжительности. В то же время в современных рекомендациях указывается на высокий риск развития осложнений при попытке повторной ЛТ, поэтому следует предусмотреть альтернативные варианты лечения. В случае сомнительности положительного эффекта ЛТ целесообразно подобрать оптимальную поддерживающую терапию.

Проиллюстрировать возможности паллиативной ЛТ можно клиническим примером лечения пациентки 75 лет с местно-распространенным рецидивом ПКРК височной области размерами 54 × 24 × 56 мм с массивной костной деструкцией костей черепа и интракраниальным распространением, сопровождающимся ликвореей и инфильтрацией в позвоночный канал на уровне тела позвонка C₁ (рис. 7). Паллиативное лечение (РОД 2,5 Гр; СОД 35 Гр) позволило обеспечить локальный контроль в течение 8 мес, уменьшение болевого синдрома, а также прекращение ликвореи на этот период.

Схемы и методики лучевой терапии плоскоклеточного рака кожи

Лучевая терапия подразумевает применение ионизирующего излучения прежде всего у пациентов с ПКРК высокого риска. В зависимости от объема и формы

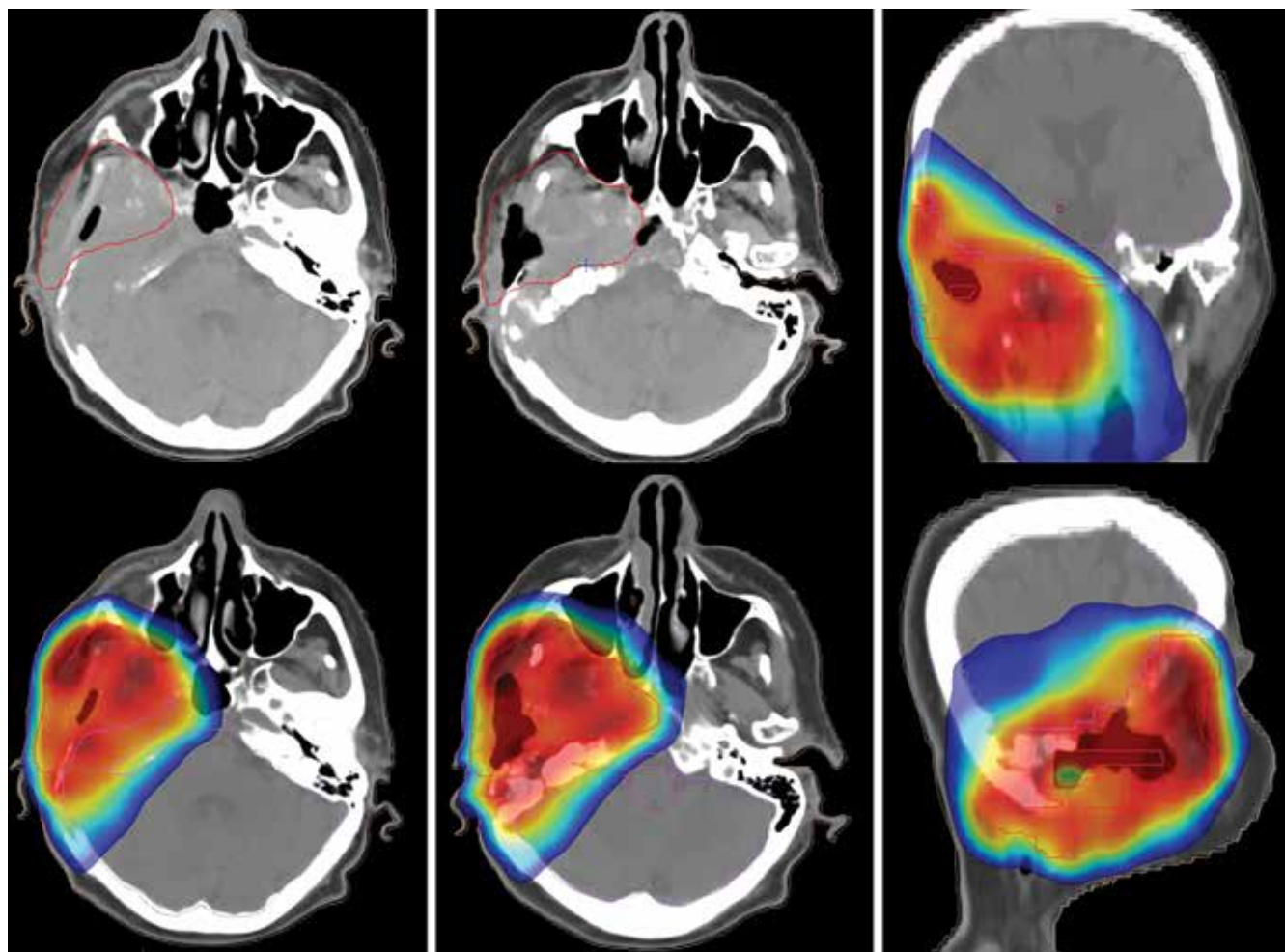


Рис. 7. План паллиативной лучевой терапии пациентки с плоскоклеточным раком кожи rT4N1M0 (разовая очаговая доза 2,5 Гр; суммарная очаговая доза 35 Гр) (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 7. Plan of palliative radiotherapy for a female patient with rT4N1M0 cutaneous squamous cell carcinoma (single dose 2.5 Gy; total dose 35 Gy) (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

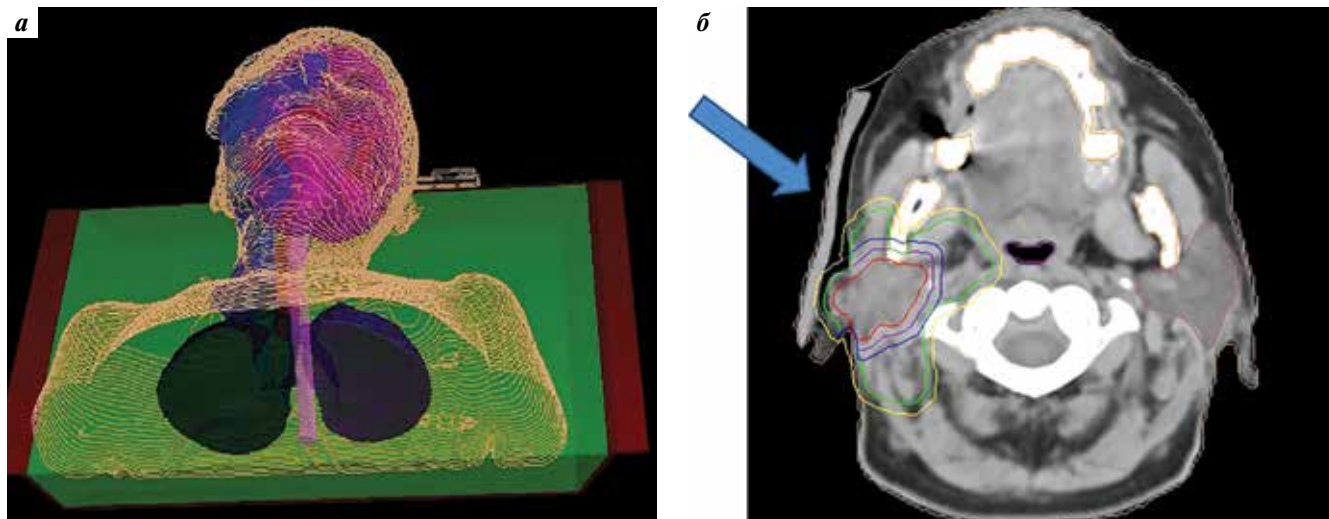


Рис. 8. Применение болусов при топометрии у больных плоскоклеточным раком кожи: а — внешний контур пациентки при компьютерной томографической разметке; б — скан с болусом (помечен стрелкой) при компьютерной томографической разметке пациенток, которым проводится лучевая терапия (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 8. Application of boluses in patients with cutaneous squamous cell carcinoma: а — outer contour at computed tomography mapping; б — scan with a bolus (arrow) at computed tomography mapping in patients undergoing radiotherapy (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

мишени облучения, а также ее расположения ЛТ может проводиться при помощи электронов, близкофокусной рентгенотерапии, а также фотонного излучения (рекомендована ЛТ с модуляцией интенсивности — Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT). С учетом глубины расположения облучаемого объема применяют ионизирующее излучение различных энергий. Мишень должна получить 90–95 % дозы в зависимости от типа используемого излучения.

Часто применяется фотонное излучение в рамках 3D-конформной или IMRT-терапии, позволяющей снизить лучевую нагрузку на окружающие мишень критические органы [42, 71]. Близкофокусная радиотерапия или электронный пучок обычно используют при поверхностном расположении опухоли [72, 73]. С целью минимизации токсических эффектов в первую очередь со стороны располагающихся непосредственно за мишенью нормальных тканей может применяться протонный пучок [74, 75].

При облучении области головы и шеи требуется иммобилизация с помощью фиксирующих устройств (подголовника, рамки, термосетки и т.п.). Также используют различные индивидуальные приспособления для оптимизации распределения доз в мишени и защиты здоровых тканей (маски со свинцовыми/алюминиевыми и другими вкладками, болус 0,5–1 см и др.) (рис. 8).

При выборе мишени исходно определяется gross tumor volume (GTV) — область первичного (T) и регионарного метастатического (N) опухолевого поражения или ложе удаленной опухоли/регионарных метаста-

зов [76]. Далее в зависимости от локализации мишени и наличия факторов риска (например, периневрального роста) для формирования клинического объема (clinical target volume, CTV) требуется дополнительный отступ от GTV от 3 до 2 см (за счет подлежащих тканей, вплоть до глубокой фасции, а также за счет области лимфотока дермы). При положительном/близком крае резекции, а также экстракапсулярном распространении регионарных метастазов эти зоны необходимо выделить как отдельную мишень для эскалации дозы (буст до СОД 66 Гр). Регионарные ЛУ включаются в объем облучения с учетом области первичной локализации и распространенности опухоли. Так, при наличии пораженных ЛУ в околоушной слюнной железе в объем профилактического облучения рекомендуется включить ипсилатеральные регионарные узлы Ib–III групп. При регионарном метастазировании в I–III группы ЛУ шеи профилактический объем облучения рекомендуется дополнить ипсилатеральными IV–V группами. Также принимается во внимание область потенциального периневрального распространения опухоли с учетом отступов с расчетом на возможный инфильтративный рост (приоритетны V и/или VII нервы). При формировании конечного объема облучения (planning tumor volume, PTV) и обеспечении точности подведения дозы также необходим отступ от CTV 3 мм — 1 см.

При проведении паллиативной ЛТ рекомендуется включать в GTV основной массив опухоли, особенно область поражения, приводящего к тяжелой симптоматике (боль и др.). Формирование CTV с отступом,

Таблица 6. Схемы фракционирования лучевой терапии при плоскоклеточном раке кожи

Table 6. Radiotherapy fractionation regimens in patients with cutaneous squamous cell carcinoma

Схема фракционирования ЛТ RT fractionation regimen	Показания к ЛТ Indications for RT
8 Гр (1 фракция) 8 Gy (1 fraction)	При паллиативной ЛТ Palliative RT
12–20 Гр (1 фракция) 12–20 Gy (1 fraction)	При размере мишени <3 см (когда не важны косметические результаты) или при паллиативной ЛТ Target <3 cm (when cosmetic results are unimportant) or palliative RT
20 Гр (5 фракций) за 1 нед 20 Gy (5 fraction) in 1 week	При паллиативной ЛТ Palliative RT
24 Гр (2 фракции с разницей в 5 нед) 24 Gy (2 fractions separated by 5 weeks)	При размере мишени <5 см (у пожилых ослабленных пациентов/когда не важен косметический результат) Target <5 cm (in elderly weak patients/when cosmetic results are unimportant)
30–35 Гр (5 фракций) за 1 нед 30–35 Gy (5 fractions) in 1 week	При размере мишени <2 см (за исключением близости хряща) Target < 2 cm (except areas close to cartilage)
36 Гр (6 фракций) за 6 нед 36 Gy (6 fractions) in 6 weeks	При паллиативной ЛТ Palliative RT
Брахитерапия – 40–45 Гр (8–10 фракций), по 2 фракции в нед Brachytherapy – 40–45 Gy (8–10 fractions) delivered in 2 fractions per week	При поверхностном расположении опухоли. Возможны альтернативные индивидуальные режимы фракционирования доз излучения (до 90–120 Гр за 3–5 фракций) Superficial tumors. Alternative tailored regimens of dose fractionation are possible (up to 90–120 Gy in 3–5 fractions)

как правило, не предусматривается, и клинический объем в таком случае совпадает с объемом опухоли. Отступ RTV для формирования конечного объема соответствует таковому при проведении ЛТ по радикальной программе.

При брахитерапии GTV формируется по тем же принципам на основании данных лучевой диагностики и клинических данных. С учетом поверхностного характера мишени к разметке нередко привлекают дерматологов, которые применяют дерматоскопию. Формирование CTV подразумевает отступ от GTV 10–20 мм. Предписание дозы проводится на глубину 3–5 мм, согласно рекомендациям Европейского общества радиотерапии и онкологии (European Society For Radiotherapy and Oncology, ESTRO) [36].

45 Гр (10 фракций) за 2 нед 45 Gy (10 fractions) in 2 weeks	При размере мишени <5–6 см. У пожилых истощенных пациентов допустимо проведение курса за 3 нед Target <5–6 cm. In elderly weak patients, a 3-week course is possible
50 Гр (15 фракций) за 3 нед 50 Gy (15 fractions) in 3 weeks	При размере мишени <2 см Target <2 cm
50 Гр (20 фракций) за 4 нед 50 Gy (20 fractions) in 4 weeks	В ходе послеоперационной ЛТ Postoperative RT
55 Гр (20 фракций) за 4 нед 55 Gy (20 fractions) in 4 weeks	При размере мишени <5–6 см Target <5–6 cm
60–66 Гр (30–33 фракции) за 6–6,5 нед 60–66 Gy (30–33 fractions) in 6–6,5 weeks	При самостоятельной или послеоперационной ЛТ (60 Гр при R– и ECE–, нужно раскрыть 66 Гр при R+, ECE+). Схема имеет преимущество в случае близости радиочувствительных здоровых тканей, особенно при размере мишени >6 см Sole or postoperative RT (60 Gy in R– and ECE–; 66 Gy in R+, ECE+). The regimen is beneficial in case of proximity of radiosensitive healthy tissues, especially when the target is >6 cm
60–64 Гр (30–32 фракции) 60–64 Gy (30–32 fractions)	При размере мишени <2 см Target <2 cm

Примечание. ЛТ – лучевая терапия; R – отрицательный край резекции; ECE – экстракапсулярное распространение опухоли.

Note. RT – radiation therapy; R – negative resection margin; ECE – extracapsular extension.

Стандартной схемой ЛТ при ПКРК является подведение СОД 60–66 Гр на область опухолевого поражения за 30–33 фракции соответственно. Профилактическое облучение регионарных лимфоколлекторов (при ПКРК высокого риска) предусматривает подведение СОД 50 Гр в РОД 2 Гр ипсилатерально (при латерализованной опухоли) или билатерально (при поражении центральных отделов головы и шеи). Альтернативные схемы облучения представлены в табл. 6.

Перспективные направления лучевой терапии плоскоклеточного рака кожи

Дальнейшие перспективы совершенствования ЛТ пациентов с ПКРК связаны не только с эволюцией технологий облучения, но и с более глубоким пониманием

биологических характеристик опухоли. Высокая радиочувствительность ПКРК в сочетании с интенсивной мутационной нагрузкой опухолевых клеток создает предпосылки для внедрения новых методик одновременной лучевой и лекарственной терапии (иммунной/таргетной). Это направление имеет большие перспективы в случае успешного выбора критериев отбора пациентов на лечение с учетом как клинических параметров, так и генетических данных.

В свете сказанного особый интерес вызывает ряд проводимых в настоящее время исследований, включая адъювантное применение ЛТ в сочетании с цетуксимабом (NCT01979211), пембролизумабом (NCT03057613) или семиплимабом (NCT03969004), а также сравнительный анализ фотонной и протонной ЛТ (NCT02923570) (табл. 7).

Также интерес представляет публикация С. Lin 2021 г., посвященная применению у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным ПКРК сочетания ХЛТ и иммунотерапии [77]. Это открытое одноцентровое проспективное исследование предусматривает включение 15 пациентов, которым будет проводиться

ХЛТ до СОД 70 Гр с использованием цисплатина в дозе 40 мг/м² еженедельно в сочетании с дурвалумабом и последующим применением этого препарата в адъювантном режиме. Завершение набора пациентов в исследование запланировано на февраль 2022 г.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день лечение пациентов с ПКРК, как правило, предусматривает хирургическое вмешательство на 1-м этапе. При этом при наличии неблагоприятных прогностических факторов и высоком риске развития рецидива настоятельно рекомендуется адъювантная ЛТ. В ряде случаев самостоятельная ЛТ/ХЛТ может быть альтернативой операции и позволит не только излечить пациентов, но и сохранить качество их жизни. Паллиативная ЛТ является доступным, хорошо зарекомендовавшим себя методом борьбы с тяжелой симптоматикой и нередко обеспечивает длительный локальный контроль над опухолью. Однако на сегодняшний день возможности лечения пациентов с местно-распространенным ПКРК ограничены, что требует внедрения новых подходов с учетом

Таблица 7. Проводимые в настоящее время исследования адъювантной лучевой терапии

Table 7. Ongoing trials assessing the efficacy of adjuvant radiotherapy

Исследование Study	Сроки проведения Timeline	Фаза Phase	Лечебная опция Treatment option	Характеристика Characteristics
NCT02923570	2016–2021	II	Протонная или фотонная ЛТ Proton or photon RT	Открытое рандомизированное исследование, посвященное сравнению протонной и фотонной терапии при опухолях головы и шеи, включая плоскоклеточный рак кожи Open-label randomized trial comparing proton and photon therapy in patients with head and neck tumors, including cutaneous squamous cell carcinoma
NCT01979211	2013–2022	II	ЛТ/цетуксимаб RT/cetuximab	Открытое исследование послеоперационной ЛТ с цетуксимабом при местно-распространенном ПКРК головы и шеи Open-label trial assessing postoperative RT with cetuximab in patients with locally advanced head and neck CSCC
NCT03057613	2017–2022	II	ЛТ/пембролизумаб RT/pembrolizumab	Открытое исследование послеоперационной ЛТ с использованием пембролизумаба при ПКРК головы и шеи Open-label trial assessing postoperative RT with pembrolizumab in patients with locally advanced head and neck CSCC
NCT03833167	2019–2027	III	ЛТ/пембролизумаб RT/pembrolizumab	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, посвященное сравнению послеоперационной ЛТ с использованием пембролизумаба и применением плацебо при местно-распространенном ПКРК Randomized placebo-controlled double-blind trial comparing postoperative RT with pembrolizumab vs placebo in patients with locally advanced CSCC
NCT03969004	2019–2026	III	ЛТ/семиплимаб RT/cemiplimab	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, посвященное сравнению послеоперационной ЛТ с использованием семиплимаба и применением плацебо при ПКРК высокого риска Randomized placebo-controlled double-blind trial comparing postoperative RT with cemiplimab vs placebo in patients with high-risk CSCC

Примечание. ЛТ – лучевая терапия; ПКРК – плоскоклеточный рак кожи.

Note. RT – radiation therapy; CSCC – cutaneous squamous cell carcinoma.

биологических особенностей опухоли и современных разработок лекарственного лечения, принимающих их во внимание. Одним из наиболее перспективных

направлений является применение иммунотерапии, в том числе в сочетании с ЛТ в одновременном или последовательном режиме.

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

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. 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. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, O.A. Shahzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of “NMIC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.).
3. 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. 239 с. 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 “NMIC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.).
4. Поляков А.П., Геворков А.Р., Степанова А.А. Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):51–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72 Polyakov A.P., Gevorgov A.R., Stepanova A.A. Current strategy of squamous cell carcinoma diagnosis and treatment. *Head and Neck Tumors* 2021;11(1):51–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72
5. Newman G., Hall M.A., Kurley S.J. et al. Adjuvant therapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: 10-year review. *Head Neck* 2021;43(9):2822–43. DOI: 10.1002/hed.26767
6. Balamucki C.J., Mancuso A.A., Amdur R.J. et al. Skin carcinoma of the head and neck with perineural invasion. *Am J Otolaryngol* 2012;33(4):447–54. DOI: 10.1016/j.amjoto.2011.11.004
7. Kovatch K.J., Smith J.D., Birkeland A.C. et al. Institutional experience of treatment and outcomes for cutaneous periauricular squamous cell carcinoma. *OTO Open* 2019;3(3):2473974X19875077. DOI: 10.1177/2473974X19875077
8. Subramaniam P., Olsen C.M., Thompson B.S. et al. Anatomical distributions of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in a population-based study in Queensland, Australia. *JAMA Dermatol* 2017;153(2):175–82. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.4070
9. Eigentler T.K., Leiter U., Hafner H.M. et al. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2017;137:2309e15.
10. Claveau J., Archambault J., Ernst D.S. et al. Multidisciplinary management of locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Oncol* 2020;27(4):e399–407. DOI: 10.3747/co.27.6015
11. Ebrahimi A., Gupta R., Luk P. et al. Number of nodal metastases and the American Joint Committee on cancer staging of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a multicenter study. *Oral Oncol* 2020;111:104855. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104855
12. Marrazzo G., Zitelli J.A., Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(3):633–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.09.015
13. Que S.K.T., Zwald F.O., Schmults C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2):249–61. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.058
14. Farberg A.S., Hall M.A., Douglas L. et al. Integrating gene expression profiling into NCCN high-risk cutaneous squamous cell carcinoma management recommendations: impact on patient management. *Curr Med Res Opin* 2020;36(8):1301–7. DOI: 10.1080/03007995.2020.1763284
15. Wysong A., Newman J.G., Covington K.R. et al. Validation of a 40-gene expression profile test to predict metastatic risk in localized high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2020;84(2):361–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.088
16. Chapalain M., Baroudjian B., Dupont A. et al. Stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): treatment outcomes in a series of 42 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;34(6):1202–9. DOI: 10.1111/jdv.16007
17. Handbook of evidence-based radiation oncology. 3rd edn. Ed. by E.K. Hansen, M. Roach. Springer International Publishing AG, 2018. 937 p. DOI: 10.1007/978-3-319-62642-0
18. Radiotherapy in practice: external beam therapy. Ed. by P. Hoskin. Oxford university press, 2019. 545 p.
19. Radiation therapy treatment effects. An evidence-based guide to managing toxicity. Ed. by B.F. Koontz. Springer publishing company, 2018. 324 p.
20. Waldman A., Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2019;33(1):1–12. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.08.001
21. Recognition and management of high-risk (aggressive) cutaneous squamous cell carcinoma. Ed. by J.A. DeSimone, P.S. Karia, A.M. Hong et al. Waltham, MA: UpToDate, 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/recognition-and-management-of-high-risk-aggressive-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>.
22. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по лечению плоскоклеточного рака кожи. 2020 г. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia for the treatment of squamous cell skin cancer. 2020. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>.
23. National Comprehensive Cancer Network. Squamous cell skin cancer. NCCN Guidelines Version 1.2022, in NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2020. Available at: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/squamous_cell-patient.pdf.
24. Likhacheva A., Awan M., Barker C.A. et al. Definitive and postoperative radiation therapy for basal and squamous cell cancers of the skin: executive summary of an American Society for Radiation Oncology clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020;10(1):8–20. DOI: 10.1016/j.prro.2019.10.014
25. Essentials of clinical radiation oncology. Ed. by M.C. Ward, R.D. Tendulkar Videtic, G.M.M. Demos Medical Publishing, 2018. 651 p.
26. Pugh J.W. Four cases of rodent ulcer treated by X rays. *Br Med J* 1902;1(2154):882–3.
27. Sequeira J.H. Further observations upon the treatment of rodent ulcer by the X rays. *Br Med J* 1903;1(2214):1307–10. DOI: 10.1136/bmj.1.2214.1304
28. Abatucci J.S., Boulter N., Laforge T., Lozier J.C. Radiation therapy of skin carcinomas: results of a hypofractionated irradiation

- schedule in 675 cases followed more than 2 years. *Radiother Oncol* 1989;14(2):113–9. DOI: 10.1016/0167-8140(89)90055-8
29. Hernandez-Machin B., Borrego L., Gil-Garcia M., Hernández B.H. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments. *Int J Dermatol* 2007;46(5):453–9.
 30. Cognetta A.B., Howard B.M., Heaton H.P. et al. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1235–41. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.06.001
 31. Lovett R.D., Perez C.A., Shapiro S.J., Garcia D.M. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(2):235–42. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90529-s
 32. Schulte K.-W., Lippold A., Auras C. et al. Soft X-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(6):993–1001. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.07.045
 33. Lee C.T., Lehrer E.J., Aphale A. et al. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer* 2019;125:3582–94. DOI: 10.1002/cncr.32371
 34. Chernichenko A., Boiko A., Mescheryakova I., Gerasimov V. Surface brachytherapy of skin with individual applicators. *J Contemp Brachytherapy* 2011;3(1):55.
 35. Tagliaferri L., Ciardo F.G., Fionda B. et al. Non-melanoma skin cancer treated by contact high-dose-rate radiotherapy (brachytherapy): a mono-institutional series and literature review. *In Vivo* 2021;35(4):2313–9. DOI: 10.21873/invivo.12505
 36. Guinot J.L., Rembielak A., Perez-Calatayud J. et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother Oncol* 2018;126(3):377–85. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.01.013
 37. Apisarnthanarax S., Dhruva N., Ardeshirpour F. et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for high-risk nonmelanoma skin carcinomas of the head and neck. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:464829. DOI: 10.1155/2011/464829
 38. Nottage M.K., Lin C., Hughes B.G. et al. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Head Neck* 2017;39(4):679–83. DOI: 10.1002/hed.24662
 39. Porceddu S.V., Bressel M., Poulsen M.G. et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(13):1275–83. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.0941
 40. Rogers H.W., Coldiron B.M. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: Effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):96–103. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.0472009
 41. Porceddu S.V., Daniels C., Yom S.S. et al. Head and Neck Cancer International Group (HNCIG) consensus guidelines for the delivery of postoperative radiation therapy in complex cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck (cSCCHN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(4):641–51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.024
 42. Koyfman S.A., Joshi N., Vidimos A. Adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck in immunosuppressed patients. *JAAD Case Rep* 2015;1(6):S5–7. DOI: 10.1016/j.jdc.2015.09.016
 43. Gluck I., Ibrahim M., Popovtzer A. et al. Skin cancer of the head and neck with perineural invasion: defining the clinical target volumes based on the pattern of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):38–46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1943
 44. Jackson J.E., Dickie G.J., Wiltshire K.L. et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck* 2009;31(5):604–10. DOI: 10.1002/hed.20991
 45. Garcia-Serra A., Hinerman R.W., Mendenhall W.M. et al. Carcinoma of the skin with perineural invasion. *Head Neck* 2003;25(12):1027–33. DOI: 10.1002/hed.10334
 46. Lin C., Tripcony L., Keller J. et al. Cutaneous carcinoma of the head and neck with clinical features of perineural infiltration treated with radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(6):362–7. DOI: 10.1016/j.clon.2013.02.001
 47. Ampil F.L., Hardin J.C., Peskind S.P., Stucker F.J. Perineural invasion in skin cancer of the head and neck: a review of nine cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53(1):34–8. DOI: 10.1016/0278-2391(95)90496-4
 48. Cotel W.I. Perineural invasion by squamous-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8(7):589–600. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1982.tb00317.x
 49. Leibovitch I., Huilgol S., Selva D. et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):261–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.03.048
 50. Stevenson M.L., Criscito M.C., Wilken R. et al. Use of adjuvant radiotherapy in the treatment of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *JAMA Dermatol* 2020;156(8):918–21. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1984
 51. Miller J., Chang T., Schwartz D. et al. Outcomes of adjuvant radiotherapy following negative surgical margins for cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2019;45(9):1111–6. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001827
 52. Harris B.N., Pipkorn P., Nguyen K.N.B. et al. Association of adjuvant radiation therapy with survival in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145(2):153–8. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.3650
 53. Coombs A.C., Butler A., Allison R. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the parotid gland: prognostic factors. *J Laryngol Otol* 2018;132(3):264–9. DOI: 10.1017/S0022215117001323
 54. Sapir E., Tolpadi A., McHugh J. et al. Skin cancer of the head and neck with gross or microscopic perineural involvement: patterns of failure. *Radiother Oncol* 2016;120(1):81–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.06.011
 55. Kadakia S., Ducic Y., Marra D. et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp in the immunocompromised patient: review of 53 cases. *Oral Maxillofac Surg* 2016;20(2):171–5. DOI: 10.1007/s10006-016-0545-6
 56. Wray J., Amdur R.J., Morris C.G. et al. Efficacy of elective nodal irradiation in skin squamous cell carcinoma of the face, ears, and scalp. *Radiat Oncol* 2015;10:199.
 57. Wang J.T., Palme C.E., Morgan G.J. et al. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck* 2012;34(11):1524–8. DOI: 10.1002/hed.21965
 58. Givi B., Andersen P.E., Diggs B.S. et al. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011;33(7):999–1004. DOI: 10.1002/hed.21574
 59. Strassen U., Hofauer B., Jacobi C., Knopf A. Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(1):501–6. DOI: 10.1007/s00405-016-4243-7
 60. Tanvetyanon T., Padhya T., McCaffrey J. et al. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2015;37(6):840–5. DOI: 10.1002/hed.23684
 61. Ruiz E.S., Koyfman S.A., Que S.K.T. et al. Evaluation of the utility of localized adjuvant radiation for node-negative primary cutaneous squamous cell carcinoma with clear histologic margins. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(2):420–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.07.048
 62. Trosman S.J., Zhu A., Nicolli E.A. et al. High-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: risk factors for recurrence and impact of adjuvant treatment. *Laryngoscope* 2020;131(1):E136–43. DOI: 10.1002/lary.28564

63. Amoils M., Lee C.S., Sunwoo J. et al. Node-positive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: survival, high-risk features, and adjuvant chemoradiotherapy outcomes. *Head Neck* 2017;39(5):881–5. DOI: 10.1002/hed.24692
64. Goyal U., Prabhakar N.K., Davuluri R. et al. Role of concurrent systemic therapy with adjuvant radiation therapy for locally advanced cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Cureus* 2017;9(10):e1784. DOI: 10.7759/cureus.1784
65. Jambusaria-Pahlajani A., Miller C.J., Quon H. et al. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009;35(4):574–84. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01095.x
66. Hillen U., Leiter U., Haase S., Kaufmann R. et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 2018;96:34–43. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.01.075
67. Corry J., Peters L.J., Costa I.D. et al. The QUAD SHOT – a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77(2):137–42. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.10.008
68. Barnes E.A., Breen D., Culleton S. et al. Palliative radiotherapy for non-melanoma skin cancer. *Clin Oncol* 2010;22(10):844–9. DOI: 10.1016/j.clon.2010.07.014
69. Ferro M., Deodato F., Macchia G. et al. Short-course radiotherapy in elderly patients with early stage nonmelanoma skin cancer: a phase II Study. *Cancer Invest* 2015;33(2):34–8. DOI: 10.3109/07357907.2014.998835
70. Vuong W., Lin J., Wei R.L. Palliative radiotherapy for skin malignancies. *Ann Palliat Med* 2017;6(2):165–72. DOI: 10.21037/apm.2016.11.10
71. Varra V., Smile T.D., Geiger J.L., Koyfman S.A. Recent and emerging therapies for cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(5):37. DOI: 10.1007/s11864-020-00739-7
72. Mierzwa M.L. Radiotherapy for skin cancers of the face, head, and neck. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2019;27(1):131–8. DOI: 10.1016/j.fsc.2018.08.005
73. Nath N.S., Gilmore B.F., McCann R.K. et al. Management of a cutaneous squamous cell carcinoma overlying an AV fistula. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2016218932. DOI: 10.1136/bcr-2016-218932
74. Romesser P.B., Cahlon O., Scher E. et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol* 2016;118(2):286–92. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.008
75. Bryant C.M., Dagan R., Li Z. et al. Proton therapy for nonmelanoma skin cancers with clinical perineural invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys Ther* 2017;99:E324–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.1376
76. Khan L., Choo R., Breen D. al. Recommendations for CTV margins in radiotherapy planning for non melanoma skin cancer. *Radiother Oncol* 2012;104(2):263–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.06.013
77. Lin C., Ballah T., Nottage M. et al. A prospective study investigating the efficacy and toxicity of definitive Chemoradiation and Immunotherapy (CRIO) in locally and/or regionally advanced unresectable cutaneous squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2021;16(1):69. DOI: 10.1186/s13014-021-01795-5

Вклад авторов

А.Р. Геворков: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, сбор данных по лечению пациентов, научное редактирование, написание текста статьи;

А.В. Бойко: научное редактирование, научное консультирование;

А.П. Поляков, А.В. Черниченко: сбор данных для анализа, научное консультирование;

В.А. Герасимов, И.А. Мешчерякова: сбор данных по лечению пациентов;

А.Д. Каприн: организационная поддержка, научное консультирование.

Authors' contribution

A.R. Gevorgov: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, data collection on patient treatment, scientific editing, article writing;

A.V. Boyko: scientific editing, scientific consulting;

A.P. Polyakov, A.V. Chernichenko: data collection for analysis, scientific consulting;

V.A. Gerasimov, I.A. Meshcheryakova: data collection on patient treatment;

A.D. Kaprin: organizational support, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

А.В. Черниченко / A.V. Chernichenko: <https://orcid.org/0000-0003-1685-2729>

В.А. Герасимов / V.A. Gerasimov: <https://orcid.org/0000-0003-3443-7633>

И.А. Мешчерякова / I.A. Meshcheryakova: <https://orcid.org/0000-0003-4091-2859>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 21.04.2022. **Принята к публикации:** 26.05.2022.

Article submitted: 21.04.2022. **Accepted for publication:** 26.05.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-71-85



Микробиота полости рта у больных раком орофарингеальной области с акцентом на *Candida* spp.

Н.С. Багирова¹, И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹, А.В. Сытов¹, П.В. Слукин², Е.А. Горемыкина^{2,3}, О.Е. Хохлова^{2,3}, Н.К. Фурсова^{2,3}, А.Э. Казимов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора; Россия, Московская обл., 142279 пос. Оболенск, территория «Квартал А», 24;

³ФГБОУ ВО «Пушинский государственный естественно-научный институт»; Россия, Московская область, 142290 Пушкино, проспект Науки, 3

Контакты: Наталия Сергеевна Багирова nbagirova@mail.ru

Введение. Процессы взаимосвязи 2 компонентов микробиоты – бактериального и грибкового – представляют интерес как диагностические и прогностические маркеры при выборе тактики лечения онкологических больных.

Цель исследования – изучить микробиоту полости рта у первичных больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области до и после оперативного вмешательства с целью поиска биомаркеров для рационального выбора антифунгальных препаратов.

Материалы и методы. В хирургическом отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России проведено трехкомпонентное исследование: изучение спектра изолятов *Candida* spp., резистентности штаммов *Candida* spp. к антимикотикам и смывов из полости рта у первичных больных до и после операции. Для идентификации штаммов использовался прибор MALDI-ToF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия), для определения минимальных ингибирующих концентраций антимикотиков – планшеты Sensititre Yeast ONE, Y010 (Trek Diagnostic System, Великобритания). Значения минимальных ингибирующих концентраций оценивались по критериям Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) (версия 10.0).

Результаты. Четырехлетнее наблюдение за пациентами, проводившееся в хирургическом отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, показало, что чаще всего встречается такой вид *Candida*, как *C. albicans* (73,5 % случаев). Резистентность *Candida* spp. к антимикотикам была выявлена только в отношении флуконазола (9,3 % случаев) и микафунгина (8,0 % случаев), в основном у штаммов *C. albicans*. У 31,8 % первичных больных в смывах из полости рта до операции наблюдался рост *Candida* spp. (скорее всего, колонизация тканей). После хирургического вмешательства рост *Candida* spp. отмечен в 36,4 % случаев, только 1 из них расценен как инвазивный микоз. В 54,5 % случаев до и в 72,7 % случаев после операции были зарегистрированы грамотрицательные палочки. После хирургического вмешательства доля энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных палочек статистически значимо увеличилась: 59,1 % против 27,3 % ($p < 0,05$) и 63,6 % против 27,3 % ($p < 0,02$) соответственно. До операции неферментирующие грамотрицательные палочки были представлены только *P. aeruginosa*, после нее спектр неферментирующих грамотрицательных палочек расширился, но доля *P. aeruginosa* по-прежнему была велика – 71,4 %. Ген *ERG11* выявлен только у 1 штамма – *C. albicans*. Ген *FKS1* также обнаружен только у 1 штамма – *C. inconspicua*. Гены факторов патогенности детектированы у 57,1 % штаммов.

Заключение. Хирургическое вмешательство связано с изменением состава бактериального компонента микробиоты, но не грибкового. Наличие у штаммов *Candida* spp. генов факторов патогенности и генов резистентности целесообразно рассматривать в качестве биомаркеров, позволяющих дифференцировать колонизацию и кандидозную инфекцию, которые можно использовать для рационального выбора антифунгальных препаратов при профилактике и лечении инвазивного кандидоза, особенно когда нет критериев интерпретации полученных значений минимальных ингибирующих концентраций антимикотиков.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости рта, *Candida* spp., микробиота, резистентность, *ERG11*, *FKS1*, факторы патогенности

Для цитирования: Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В. и др. Микробиота полости рта у больных раком орофарингеальной области с акцентом на *Candida* spp. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):71–85. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-71-85

Oral microbiota in patients with oropharyngeal cancer with an emphasis on *Candida* spp.

N.S. Bagirova¹, I.N. Petukhova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, A.V. Sytov¹, P.V. Slukin², E.A. Goremykina^{2,3}, O.E. Khokhlova^{2,3}, N.K. Fursova^{2,3}, A.E. Kazimov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor; 24 Territory of "Quarter A", Moscow Region, village Obolensk 142279, Russia;

³Pushchinsky State Natural Science Institute; 3 Prospekt Nauki, Moscow Region, Pushchino 142290, Russia

Contacts: Nataliya Sergeevna Bagirova nbagirova@mail.ru

Introduction. Interactions between the 2 microbiota components – bacteria and fungi – are of interest as diagnostic and prognostic markers in selection of treatment tactics for oncological patients.

Aim. To study microbiota of the oral cavity in patients with primary squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area before and after surgical intervention to find biomarkers for rational selection of antifungal drugs.

Materials and methods. At the Surgical Department of Head and Neck Tumors of the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology, three-component study was performed: investigations of spectrum of *Candida* spp. isolates, *Candida* spp. strains' resistance to antifungals, and oral washes in primary patients before and after surgery. MALDI-ToF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Germany) was used for strain identification; Sensititre Yeast ONE, Y010 (Trek Diagnostic System, United Kingdom) plates were used for determination of minimal inhibiting concentrations of antifungals. Values of minimal inhibiting concentrations were evaluated based on the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria (version 10.0).

Results. Four-year observation of patients at the surgical department of head and neck tumors of the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology showed that the most common species of *Candida* is *C. albicans* (73.5 % of cases). *Candida* spp. resistance to antifungals was detected only for fluconazole (9.3 % of cases) and micafungin (8.0 % of cases), mostly among *C. albicans* strains. In 31.8 % of primary patients, oral washes prior to surgery showed growth of *Candida* spp. (probably, tissue colonization). After surgical intervention, *Candida* spp. growth was detected in 36.4 % of cases, only 1 of which was diagnosed as invasive mycosis. In 54.5 % of cases before and in 72.7 % of cases after surgery, gram-negative rods were detected. After surgical intervention, percentage of enterobacteria and non-fermenters significantly increased: 59.1 % versus 27.3 % ($p < 0.05$) and 63.6 % versus 27.3 % ($p < 0.02$), respectively. Prior to surgery, non-fermenting gram-negative bacteria were represented only by *P. aeruginosa*; after surgery, the spectrum of non-fermenting gram-negative bacteria became wider but percentage of *P. aeruginosa* remained high: 71.4 %. *ERG11* gene was identified only in 1 strain: *C. albicans*. *FKS1* gene also was identified only in 1 strain: *C. inconspicua*. Virulence factor genes were detected in 57.1 % of strains.

Conclusion. Surgical intervention is associated with changes in bacterial microbiota but not fungal microbiota. Presence of virulence factor genes and resistance genes in *Candida* spp. strains should be considered a biomarker allowing to differentiate between colonization and candida infection and can be used for rational selection of antifungal drugs in prevention and treatment of invasive candidiasis, especially in the absence of criteria for interpretation of measured minimal inhibiting concentrations of antifungals.

Keywords: oropharyngeal squamous cell carcinoma, *Candida* spp., microbiota, resistance, *ERG11*, *FKS1*, pathogenic factors

For citation: Bagirova N.S., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V. et al. Oral microbiota in patients with oropharyngeal cancer with an emphasis on *Candida* spp. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(3):71–85. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-71-85

Введение

Два микробных сообщества – бактериальное и грибковое – формируются вследствие воздействия разных факторов [1]. Показано, что у здоровых людей пол и возраст связаны с разнообразием только бактериального компонента микробиоты, но не грибкового. Также выявлено, что бактериально-грибковые взаимодействия в полости рта у здоровых людей ограничены. По результатам разных исследований к основным родам бактерий, формирующим состав здоровой бактериальной микробиоты полости рта, относят *Neisseria*, *Streptococcus* и *Haemophilus*. Интересно, что в разных странах доминируют различные роды, например в Ки-

тае – *Neisseria*, в Канаде – *Veillonella* [1, 2]. Некоторые виды бактерий полости рта (*S. salivarius*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *Rothia* spp., непатогенные подвиды *Neisseria* и др.) имеют алкогольдегидрогеназу, которая отвечает за продукцию канцерогенных соединений. *P. aeruginosa* чаще регистрируется у больных плоскоклеточным раком полости рта, а *S. mitis*, *R. mucilaginosa* и *H. parainfluenzae* преобладают у здоровых людей. *P. aeruginosa* способна вызывать разрывы ДНК в эпителиальных клетках. С учетом других факторов, связанных со значительной воспалительной активностью *P. aeruginosa*, можно предположить, что это обусловлено активацией процесса канцерогенеза [3].

Грибковый компонент микробиоты полости рта здоровых людей изучен значительно меньше, чем бактериальный. Есть сведения, что в Японии, США и Китае *Candida* spp. доминирует в составе микробиоты полости рта здоровых людей [1, 4, 5]. *Candida* spp. составляет значительную долю микробиоты полости рта. Кислая среда обитания оптимальна для жизнедеятельности этого рода микромицетов, что предопределяет его синергидные взаимоотношения с ацидогенными бактериями, например лактобактериями. Прочие роды микромицетов, приобретенные из окружающей среды, также могут присутствовать в полости рта, но в значительно меньших концентрациях и короткое время, что можно объяснить неподходящими для них условиями обитания. Метаболическая заторможенность прочих видов жизнеспособных микромицетов и конкуренция с бактериальной частью микробиоты за питательные вещества предопределяют доминирующую роль *Candida* spp. в полости рта.

Показано, что при раке орофарингеальной области бактериально-грибковые сообщества неопухоловой ткани и ткани со злокачественным поражением различаются; такие различия отмечаются и в зависимости от стадии опухолевого процесса [6]. Появляются данные, свидетельствующие о взаимодействии этих 2 компонентов микробиоты, на которое влияют многие факторы [7]. Изучение грибкового и бактериального сообществ у онкологических больных с целью выявления пациентов с повышенным риском развития рака на основе различий в составе этих компонентов, т.е. определение причинно-следственных связей между дисбиозом полости рта и раком орофарингеальной области вызывает все больший интерес [8, 9]. Показано, что имеют место различия в микробиоте здоровых людей и онкологических больных. Что касается непосредственно грибковой составляющей микробиоты, спектр различных видов микромицетов у пациентов со злокачественными новообразованиями отличается скудным составом [10, 11].

Рак головы и шеи занимает 6-е место в структуре злокачественных новообразований в мире. Наиболее часто встречается рак полости рта и ротоглотки. В последние годы возрос интерес к изучению связи между микробиомом человека и его потенциальной ролью в канцерогенезе. Значение микробиома в развитии рака орофарингеальной области не было исследовано в полной мере. Дрожжевые грибы *Candida* spp., особенно *C. albicans*, входят в состав микробиоты здоровых людей, но также являются этиологическим агентом многих осложнений у иммунокомпрометированных больных [12, 13]. По данным E. Shay и соавт., *Candida* spp. был доминирующим родом в грибковой микробиоте полости рта как у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, так и у здоровых людей [8], что подтверждают и другие исследователи. *Candida* spp. свойственна

фенотипическая пластичность при изменении условий существования, когда может происходить выключение одной группы генов и включение других групп, определяющих степень вирулентности штамма [14, 15].

На степень вирулентности *Candida* spp. влияет ряд факторов: способность штамма к образованию биопленок, а также факторы патогенности (способность к адгезии, продукции группы ферментов гидролаз, протеолитических ферментов и проч.). Установлено, что в биопленках присутствие *C. albicans* увеличивает биомассу бактериального компонента и повышает уровень его метаболической активности [9, 13, 16]. Возможно, у здоровых людей слизистые колонизированы *Candida* spp., которые не обладают патогенностью, но в условиях стационара под воздействием различных факторов, связанных с особенностями как онкологического заболевания, так и специфического противоопухолевого лечения, штаммы проявляют фенотипическую изменчивость, приобретая факторы патогенности.

Предполагается, что разделение микотипов полости рта на микотипы с низкой и высокой концентрациями *Candida* spp. может иметь диагностическое и прогностическое значение в качестве фактора риска развития кандидоза при проведении химиотерапевтического лечения у больных раком [17]. Роль микотипов с разной концентрацией *Candida* spp. как фактора риска развития кандидоза у пациентов с орофарингеальным раком при хирургическом лечении неизвестна. Нельзя не учитывать и последствия взаимодействия микробиома и бактериома, которые также мало изучены. P.I. Diaz и соавт. показали, что при проведении противоопухолевого лечения у онкологических больных с кандидозом орофарингеальной области не отмечалось изменений в структуре микробиома, но имело место повышение концентрации *Candida* spp., которое сочеталось с увеличением количества ацидурических бактерий (ацидурических стрептококков *Streptococcus oralis* и *S. mutans*, лактобактерий и проч.) [17]. Ряд исследований подтвердили гипотезу, согласно которой взаимодействие *Candida* spp. с ацидофильными бактериями связано с повышенной вирулентностью микромицетов, что способствует патогенезу [18–21].

Отмечено, что в опухолевой ткани при плоскоклеточном раке полости рта по сравнению с тканью доброкачественных опухолей наблюдается значительно более активный рост *C. albicans* [22]. A. Vesty и соавт. сравнили состав микробиоты полости рта и продукцию воспалительных цитокинов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, у больных со стоматологической патологией и у здоровых лиц. Оказалось, что бактериальный компонент микробиоты у больных раком орофарингеальной области в значительной степени отличался по составу от бактериального компонента здоровых людей, но таких различий не наблюдалось у пациентов с раком и стоматологическими нарушениями.

В микобиоме всех 3 групп преобладал род *Candida*, причем *C. albicans* составлял ≥ 96 % у большинства пациентов с раком орофарингеальной области. Показано, что наблюдается значительная разница в структуре микобиоты у больных плоскоклеточным раком полости рта и у больных со стоматологическими нарушениями, у которых встречался значительно более широкий спектр грибов. Кроме того, установлена корреляционная зависимость между чрезмерным ростом *C. albicans* и повышением продукции воспалительных цитокинов — интерлейкина 1 β и интерлейкина 8. Состав микробиоты полости рта можно рассматривать в качестве вероятного диагностического биомаркера рака этой области [23]. Установлено, что *Candida* spp. обладает способностью превращать этанол в ацетальдегид — мутагенное соединение, а отдельные штаммы *Candida* spp. продуцируют мощный канцероген NBMA (N-nitrosobenzylmethylamine). *C. albicans* и другие виды бактерий часто выделяют из очагов лейкоплакии слизистой полости рта (хронический гиперпластический кандидоз, также называемый кандидозной лейкоплакией) и из очагов дисплазии эпителия полости рта. Нитрозамины, вырабатываемые *Candida* spp., могут беспрепятственно взаимодействовать с предраковыми поражениями тканей полости рта, увеличивая риск развития злокачественного новообразования. Показано, что *Candida* spp., выделенные из таких поражений, способны вырабатывать нитроамины значительно более активно, чем штаммы, выделенные из здоровой ткани [13, 24, 25].

Взаимодействие бактериома и микобиома, возможно, играет определенную роль в стимуляции и прогрессировании процесса канцерогенеза. Пока ученые не могут однозначно ответить, являются ли изменения микробиоты у онкологических больных следствием развития рака или его причиной, поскольку это не просто, учитывая многообразие всех процессов и их взаимовлияние. Взаимодействие бактериома и микобиома — малоизученная тема. Возможно, одним из следствий сосуществования 2 видов микробиоты является включение в процесс патогенеза различных заболеваний, в том числе онкологических, учитывая сложный, многокомпонентный процесс канцерогенеза.

Таким образом, процессы взаимосвязи 2 компонентов микробиоты — бактериального и грибкового — представляют интерес для исследователей в качестве диагностических и даже прогностических маркеров при выборе тактики лечения онкологических больных.

Цель исследования — изучить микробиоту полости рта у первичных больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области до и после оперативного вмешательства с целью поиска биомаркеров для рационального выбора антифунгальных лекарственных средств.

Материалы и методы

В хирургическом отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) проведено трехкомпонентное исследование, в ходе которого изучены:

- таксономическая структура изолятов *Candida* spp., выделенных из биоматериалов пациентов с 01.01.2018 по 31.12.2021;
- уровни резистентности штаммов *Candida* spp. к антифунгальным препаратам (АФП), выделенных из биоматериалов пациентов с 01.01.2018 по 31.12.2021, а также генов резистентности;
- смывы из полости рта у первичных больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области до и после оперативного вмешательства с 23.03.2021 по 31.05.2021 с определением состава микробиоты полости рта, резистентности штаммов *Candida* spp., генов резистентности и факторов патогенности.

Смывы из полости рта получали от больных при полоскании полости рта в течение 20 с 20 мл 0,9 % физиологического раствора с последующим посевом на искусственные питательные среды (плотные среды на чашках Петри: 5 % кровяной, шоколадный, желточно-солевой агары, агары Эндо, Сабуро; среды обогащения — сахарный бульон (мясопептонный бульон + 1 % раствор глюкозы). Идентификацию микроорганизмов до вида проводили с помощью масс-спектрометрического анализа белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-ToF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия).

Определение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) амфотерицина В, флуконазола, вориконазола, позаконазола, анидулафунгина и микафунгина выполняли на планшетах Sensititre Yeast ONE, YO10 (Trek Diagnostic System, Великобритания) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ чувствительности к АФП проводили в отношении тех видов *Candida*, по которым разработаны критерии оценки МИК (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. tropicalis*). Для оценки полученных значений МИК использовались клинические пограничные значения (clinical breakpoint, CBP), рекомендованные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) (breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0). В исследуемых штаммах были определены гены, ассоциированные с факторами патогенности и резистентности к АФП. Выделение ДНК проводили с помощью комплекта реагентов для экстракции ДНК из клинического материала «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Москва, Россия) согласно инструкции производителя. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) выполняли с использованием реактивов Thermo Fisher

Таблица 1. Праймеры для амплификации генов патогенности и резистентности штаммов *Candida spp.*Table 1. Primers for gene amplification pathogenicity and resistance genes of *Candida spp.*

Ген Gene	Праймеры Primers	Температура отжига, °C Annealing temperature, °C	Источник Reference
Гены резистентности Resistance genes			
<i>ERG11</i>	5'-ttagtgtttattggattccttggtt-3' 5'-tctcatttcacaccaaataaagatc-3'	61	Y. Xu и соавт., 2008 [26] Y. Xu et al., 2008 [26]
<i>FKS1</i>	5'-atgtcttacgataacaatc-3' 5'-ttagaatgcctttgttagtatag-3'	40	M. Kordalewska и соавт., 2018 [27] M. Kordalewska et al., 2018 [27]
Гены патогенности Pathogenicity genes			
<i>ALS1</i>	5'-gactagtgaaccaacaataaccaga-3' 5'-ccagaagaaacagcaggtga-3'	50	R. Shrief и соавт., 2019 [28] R. Shrief et al., 2019 [28]
<i>HWP1</i>	5'-atgactccagctgggtt-3' 5'-tagatcaagaatgcagc-3'	45	R. Shrief и соавт., 2019 [28] R. Shrief et al., 2019 [28]
<i>PLB1</i>	5'-atgattttgcatcattt-3' 5'-agtatctggagctctac-3'	50	R. Shrief и соавт., 2019 [28] R. Shrief et al., 2019 [28]
<i>LIP1</i>	5'-acaaattcactgggcatcaagag-3' 5'-ataagtgcacatggacgttactg-3'	55	F. Stehr, 2004 [29]
<i>SAP4</i>	5'-gctcttgctattgctttatt-3' 5'-taggaaccgttattcttac-3'	49	R. Shrief и соавт., 2019 [28] R. Shrief et al., 2019 [28]
<i>SAP9</i>	5'-atttactccacagtttatatcactgaaggt-3' 5'-ccaccagaaccacctcagtt-3'	59	A.A. Kadry и соавт., 2018 [30] A.A. Kadry et al., 2018 [30]

Scientific (Уолтем, США): 10 × Taq-буфера с аммонием сернокислым ((NH₄)₂SO₄); 25 мМ раствора хлорида магния (MgCl₂); 10 мМ раствора смеси дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (дНТФ); рекомбинантной Taq-полимеразы с концентрацией 5 ед/мкл на приборе «Терцик» («ДНК-Технология», Москва, Россия). Разделение ДНК ПЦР-продуктов осуществляли в электрофоретической камере Wide Mini-Sub Cell GT (Bio-RAD, США), в трис-боратном буфере, в 1,2 % агарозном геле при напряжении 50 В. Гены, ассоциированные с патогенностью и резистентностью, определяли методом ПЦР со специфичными праймерами (табл. 1).

При статистической обработке результатов исследования вычисляли одновыборочный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$). Статистические расчеты осуществляли с помощью специальной компьютерной программы, которая разработана группой медицинской кибернетики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Результаты

Изучение таксономической структуры изолятов *Candida spp.* Был проведен анализ таксономической структуры изолятов *Candida spp.*, выделенных с 01.01.2018 по 31.12.2021 из биоматериалов пациентов, проходив-

ших лечение в хирургическом отделении опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. За 4-летний период наблюдения из различных биоматериалов (мазок и смыв из полости рта, отделяемое из глубокой раны и опухолевой ткани, мазок из поверхностной раны, аспират из трахеостомы, мокрота, кал (анализ на дисбиоз)) было получено 102 штамма *Candida spp.* (табл. 2).

Таким образом, основным видом *Candida* у пациентов, находившихся в данном отделении, был *C. albicans* (73,5 %).

Изучение уровня резистентности к антифунгальным препаратам изолятов *Candida spp.* Также был определен уровень резистентности к антифунгальным препаратам изолятов *Candida spp.*, выделенных с 01.01.2018 по 31.12.2021 из биоматериалов пациентов, проходивших лечение в хирургическом отделении опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Анализ чувствительности *Candida spp.* к АФП за 4 года показал, что только 7 штаммов *C. albicans* из 75 и 1 штамм *C. glabrata* из 3 резистентны к флуконазолу. К микафунгину были устойчивы 6 штаммов *C. albicans*. Среди остальных видов *Candida*, по которым можно было интерпретировать полученные значения МИК антимикотиков по критериям EUCAST, резистентных штаммов не выявлено (табл. 3).

Таблица 2. Виды *Candida*, выделенные с 01.01.2018 по 31.12.2021 из различных биоматериалов пациентов, проходивших лечение в хирургическом отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Table 2. *Candida* species isolated from various biomaterials from patients in the Surgical Department of Head and Neck Tumors of the National Medical Research Center of Oncology N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia from 01.01.2018 to 31.12.2021.

Вид <i>Candida</i> (<i>n</i> = 102) <i>Candida</i> species (<i>n</i> = 102)	Количество штаммов, абс. (%) Number of strains abs. (%)
<i>C. albicans</i>	75 (73,5)
<i>C. inconspicua</i>	9 (8,8)
<i>C. lusitaniae</i>	4 (3,9)
<i>C. tropicalis</i>	4 (3,9)
<i>C. kefyr</i>	3 (2,9)
<i>C. krusei</i>	3 (2,9)
<i>C. glabrata</i>	3 (2,9)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (1,0)

Таким образом, у больных, проходивших лечение в отделении, резистентность *Candida* spp. к АФП невысока и в основном регистрируется у штаммов *C. albicans*.

Таблица 3. Количество резистентных штаммов *Candida* spp. к антифунгальным препаратам, %

Table 3. The number of resistant strains of *Candida* spp. to antifungal drugs, %

Вид <i>Candida</i> <i>Candida</i> species	Всего штаммов Total strains	Амфотерицин В Amphotericin B	Флуконазол Fluconazol	Вориконазол Voriconazol	Позаконазол Pozaconazol	Анидулафунгин Anidulafungin	Микафунгин Micafungin
<i>C. albicans</i>	75	0	9,3	0	0	0	8,0
<i>C. glabrata</i>	3	0	33,3	Н/д* N/d*	Н/д N/d	0	0
<i>C. inconspicua</i>	9	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d
<i>C. kefyr</i>	3	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d
<i>C. krusei</i>	3	0	Н/д** N/d**	Н/д N/d	Н/д N/d	0	Н/д N/d
<i>C. lusitaniae</i>	4	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d
<i>C. parapsilosis</i>	1	0	0	0	0	0	0
<i>C. tropicalis</i>	4	0	0	0	0	0	Н/д N/d

Примечание. Н/д — нет данных; н/д* — нет данных в связи с отсутствием критериев оценки минимальной ингибирующей концентрации; н/д** — нет данных в связи с тем, что у *C. krusei* имеется природная резистентность к флуконазолу.

Note. N/d — no data; n/d* — no data, since there are no criteria for assessing the minimum inhibitory concentration; n/d** — no data due to the fact that *C. krusei* has a natural resistance to fluconazole.

Исследование смывов из полости рта у первичных больных плоскоклеточным раком орфарингеальной области до и после оперативного вмешательства. В 2021 г. у 22 первичных больных плоскоклеточным раком орфарингеальной области (8 мужчин старше 50 лет и 14 женщин от 34 до 81 года) были исследованы 44 смыва из полости рта (22 — непосредственно перед операцией и 22 — через 7 дней после нее). Пациенты старше 60 лет составили 59,1 % (13/22). Характеристика больных представлена в табл. 4 и 5.

У 7 (31,8 %) из 22 пациентов до операции в смывах полости рта выявлен рост *Candida* spp. (в количестве от единичных колоний до 10⁴ колониеобразующих единиц (КОЕ/мл)), при этом все случаи были расценены как колонизация тканей. Следует заметить, что у 3 больных, у которых до операции *Candida* spp. при посеве смывов из полости рта не выделялись, после оперативного вмешательства они регистрировались, но в очень небольшом количестве (единичные колонии). У 2 пациентов после хирургического вмешательства произошла смена вида *Candida* или ассоциация из нескольких видов дополнилась новым видом.

Летальный исход зарегистрирован у 1 пациента, у которого послеоперационный период осложнился двусторонним гнойным эндобронхитом, плевритом, двусторонней полисегментарной пневмонией, рецидивирующей мочевого инфекции. До операции *Candida* spp. в смывах из полости рта не были выявлены,

Таблица 4. Характеристика больных раком оророфарингеальной области, у которых получен рост *Candida* spp. в смывах из полости ртаTable 4. Characteristics of patients with cancer of the oropharyngeal region, in which the growth of *Candida* spp. in oral lavage

Паци- ент Patient	Вид <i>Candida</i> до операции Species of <i>Candida</i> before surgery	Вид <i>Candida</i> после операции Species of <i>Candida</i> after surgery	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Диагноз Diagnosis	Исход Outcome
1	<i>C. albicans</i> (10 ³)	<i>C. albicans</i> (10 ³)	М M	59	Рак десны нижней челюсти слева (C03.1), сT4aN0M0, стадия IVA Cancer of the gums of the lower jaw on the left (C03.1), cT4aN0M0, stage IVA	Благоприят- ный Favorable
2	Нет роста <i>Candida</i> spp. No <i>Candida</i> growth	<i>C. inconspicua</i> (10 ¹)	Ж F	70	Рак боковой поверхности языка (C02.1), сT3N1M0, III стадия Cancer of the lateral surface of the tongue (C02.1), cT3N1M0, stage III	Благоприят- ный Favorable
3	<i>C. albicans</i> (10 ¹)	<i>C. albicans</i> (10 ¹)	М M	56	Рак боковой поверхности языка (C02.1), сT1N1N0M0, I стадия Cancer of the lateral surface of the tongue (C02.1), cT1N1N0M0, stage I	Благоприят- ный Favorable
4	Нет роста <i>Candida</i> spp. No <i>Candida</i> growth	<i>C. albicans</i> (10 ¹)	Ж F	42	Рак корня языка (C01), сT2N0M0, II стадия Cancer of the root of the tongue (C01), cT2N0M0, stage II	Благоприят- ный Favorable
5	Нет роста <i>Candida</i> spp. No <i>Candida</i> growth	<i>C. inconspicua</i> (10 ⁶)	Ж F	74	Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти справа с метаста- зами в лимфатические узлы шеи справа (C31.0), сT3N3bM0, IVB стадия Cancer of the mucous membrane of the alveolar process of the upper jaw on the right with metastases to the lymph nodes of the neck on the right (C31.0), cT3N3bM0, stage IVB	Летальный Letelis
6	<i>C. albicans</i> (10 ⁴)	Нет роста <i>Candida</i> spp. No <i>Candida</i> growth	Ж F	68	Рак слизистой оболочки нижней челюсти (C41.1) слева, сT2N1M0, III стадия Cancer of the mucosa of the mandible on the left (C41.1), cT2N1M0, stage III	Благоприят- ный Favorable
7	<i>C. albicans</i> (10 ²)	<i>C. albicans</i> (10 ³)	Ж F	75	Рак десны нижней челюсти (C03.1) слева, сT2N0M0, II стадия Cancer of the gums of the lower jaw (C03.1) on the left, cT2N0M0, stage II	Благоприят- ный Favorable
8	<i>C. glabrata</i> (10 ²)	<i>C. lusitaniae</i> (10 ²)	М M	66	Рак левой боковой поверхности языка (C02.1), метастазы в лимфатические узлы шеи слева, T3N1M0, III стадия Cancer of the left lateral surface of the tongue (C02.1), metastases to the lymph nodes of the neck on the left, T3N1M0, stage III	Благоприят- ный Favorable
9	<i>C. albicans</i> (10 ²), <i>C. inconspicua</i> (10 ³)	<i>C. albicans</i> (10 ⁴), <i>C. inconspicua</i> (10 ³), <i>C. kefyr</i> (10 ¹)	М M	56	Рак передней части дна полости рта (C04.0), сT4aN1M0, IV стадия Cancer of the anterior floor of the oral cavity (C04.0), cT4aN1M0, IV stage	Благоприят- ный Favorable
10	<i>C. albicans</i> (10 ²)	Нет роста <i>Candida</i> spp. No <i>Candida</i> growth	Ж F	78	Рак правой боковой поверхности языка (C02.1) с метастазами в лимфатические узлы шеи справа, сT2N1M0, стадия II Cancer of the right lateral surface of the tongue (C02.1) with metastases to the lymph nodes of the neck on the right, T2N1M0, stage II	Благоприят- ный Favorable

Примечание. М – мужской; Ж – женский.

Note. M – male; F – female.

Таблица 5. Характеристика больных раком оророфарингеальной области, у которых не выявлен рост *Candida spp.* в полости ртаTable 5. Characteristics of patients with cancer of the oropharyngeal region, in which growth of *Candida spp.* was not detected

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Диагноз Diagnosis	Исход Outcome
1	Ж F	81	Рак боковой поверхности языка (C02.1) слева, T2N1M0, III стадия Cancer of the lateral surface of the tongue (C02.1) on the left, T2N1M0, stage III	Благоприятный Favorable
2	Ж F	36	Рак боковой поверхности языка (C02.1) слева, T2N0M0, II стадия Cancer of the lateral surface of the tongue (C02.1) on the left, T2N0M0, stage II	Благоприятный Favorable
3	Ж F	67	Рак верхнего альвеолярного отростка (C03.0), T3N2M0, IVA стадия Cancer of the superior alveolar process (C03.0), T3N2M0, stage IVA	Благоприятный Favorable
4	М M	65	Рак боковой поверхности языка слева (C02.1), метастазы в лимфатические узлы шеи с 2 сторон, cT4aN2M0, IVA стадия Cancer of the lateral surface of the tongue (C02.1), on the left, metastases in the lymph nodes of the neck from 2 sides, T4aN2M0, stage IVA	Благоприятный Favorable
5	Ж F	62	Рак твердого неба (C05.0), T2N0M0, II стадия Cancer of hard palate (C05.0), T2N0M0, stage II	Благоприятный Favorable
6	Ж F	63	Рак боковой поверхности языка (C02.1) слева, T3N1M0, III стадия Cancer of the lateral surface of the tongue (C02.1) on the left, T3N1M0, stage III	Благоприятный Favorable
7	Ж F	34	Рак слизистой оболочки щеки (C06.0) слева, T3N3M0, IV стадия Cancer of the cheek mucosa (C06.0) on the left, T3N3M0, stage IV	Благоприятный Favorable
8	Ж F	55	Рак десны нижней челюсти (C03.1) справа, T2N0M0, II стадия Cancer of the gums of the lower jaw (C03.1) of the right, T2N0M0, stage II	Благоприятный Favorable
9	М M	51	Рак нижней челюсти (C41.1) справа, N4aN1M0, IV стадия Cancer of the lower jaw (C41.1) on the right, N4aN1M0, stage IV	Благоприятный Favorable
10	М M	68	Рак боковой поверхности языка (C02.1), T3N3bM0, IV стадия Cancer of the lateral surface of the tongue (C02.1), T3N3bM0, stage IV	Благоприятный Favorable
11	М M	52	Рак гортаноглотки (C13.8) с метастазами в лимфатические узлы шеи с 2 сторон, T3N2dM0, IV стадия, рецидив Laryngopharyngeal cancer (C13.8) with metastases in the lymph nodes of the neck from 2 sides, T3N2dM0, stage IV, relapse	Благоприятный Favorable
12	Ж F	69	Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (C41.1) слева, T2T0M0, II стадия Cancer of the mucosa of the alveolar process of the mandible (C41.1) on the left, T2T0M0, stage II	Благоприятный Favorable

Примечание. М – мужской; Ж – женский.

Note. M – male; F – female.

но в послеоперационном периоде из полости рта, мочи, бронхоальвеолярной лаважной жидкости были выделены *C. inconspicua* в количестве $\geq 10^6$ КОЕ/мл, что было расценено как инвазивный кандидоз; антифунгальные препараты не назначались.

Мы также исследовали 14 штаммов *Candida spp.* (в смывах из полости рта) с целью определения их чувствительности к АФП, детекции генов резистентности и факторов патогенности (табл. 6).

Согласно данным, представленным в табл. 6, только 22,2 % (2/9) штаммов *Candida spp.* были устойчивы к флуконазолу, не было изолятов, резистентных к вориконазолу, позаконазолу и анидулафунгину, 77,8 % (7/9) штаммов были устойчивы к микафунгину *in vitro*. Ген *ERG11*, который отвечает за резистентность к три-

азолам (флуконазол, вориконазол, позаконазол), выявлен только у 1 (7,1 %) штамма из 14 – *C. albicans*, причем резистентности ко всем трем триазолам *in vitro* не отмечено. Ген *FKSI*, отвечающий за резистентность к эхинокандинам (анидулафунгин, микафунгин), также выявлен только у 1 штамма – *C. glabrata*, и в данном случае МИК анидулафунгина и микафунгина были достаточно низкими, но интерпретировать результаты не представлялось возможным ввиду отсутствия критериев оценки полученных значений МИК. В таких случаях наличие генов, ответственных за резистентность к лекарственным средствам, может служить маркером, определяющим целесообразность назначения того или иного препарата с целью терапии или профилактики инвазивного микоза. Штаммы, у которых

Таблица 6. Резистентность изолятов *Candida* spp. к антифунгальным препаратам, гены резистентности и факторы патогенностиTable 6. Resistance of *Candida* spp. isolates to antifungal drugs, resistance genes and pathogenicity factors

№ п/п Ordinal number	Вид <i>Candida</i> <i>Candida</i> species	МИК, мг/л MIC, mg/l					Гены резистент- ности Resistance genes		Факторы патогенности Pathogenicity factors						
		Флуко- назол Fluco- nazole	Ворико- назол Vorico- nazole	Позакона- зол Pozaco- nazole	Анидула- фунгин anidula Fungin	Микафун- гин Micafungin	<i>Erg11</i>	<i>Fks1</i>	<i>ALS1</i>	<i>HWP1</i>	<i>SAP9</i>	<i>SAP4</i>	<i>PLB1</i>	<i>LIP1</i>	Гемо- лиз Hemo- lysis
1	<i>C. albicans</i>	2/S	0,015/S	<0,008/S	<0,015/S	0,06/R	—	—	—	+	—	—	—	—	—
2	<i>C. inconspicua</i>	32/IE	0,25/IE	0,015/IE	<0,015/IE	<0,008/IE	—	+	+	—	—	—	—	—	—
3	<i>C. albicans</i>	2/S	0,03/I	<0,008/S	<0,015/S	0,06/R	+	—	—	+	—	—	—	—	—
4	<i>C. albicans</i>	2/S	0,03/I	<0,015/S	<0,015/S	0,06/R	—	—	+	—	—	—	—	—	—
5	<i>C. inconspicua</i>	2/IE	0,03/IE	0,015/IE	<0,015/IE	<0,008/IE	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	<i>C. albicans</i>	4/I	0,03/S	<0,015/S	<0,015/S	0,06/R	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	<i>C. albicans</i>	4/I	0,03/S	<0,015/S	<0,015/S	0,06/R	—	—	—	—	—	—	—	—	+
8	<i>C. glabrata</i>	32/R	0,5/IE	0,25/IE	<0,015/S	<0,015/S	—	—	—	—	—	—	—	—	+
9	<i>C. lusitaniae</i>	4/IE	0,06/IE	<0,015/IE	<0,015/S	0,12/IE	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	<i>C. albicans</i>	32/R	0,015/S	<0,015/S	<0,015/S	0,03/S	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	<i>C. albicans</i>	2/S	0,015/S	<0,008/S	<0,015/S	0,06/R	—	—	—	—	—	—	—	—	+
12	<i>C. albicans</i>	2/S	0,015/S	<0,008/S	<0,015/S	0,06/R	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	<i>C. kefyr</i>	0,25/IE	0,015/IE	0,03/IE	<0,015/IE	0,015/IE	—	—	—	—	—	—	—	+	—
14	<i>C. inconspicua</i>	0,25/IE	0,015/IE	0,015/IE	<0,015/IE	0,03/IE	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. S — чувствительный штамм; R — резистентный штамм; IE — критерии оценки полученных значений минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антифунгального препарата отсутствуют; I — чувствительный штамм при увеличенной экспозиции антифунгального препарата; «+» — обнаружено; «—» — не обнаружено.

Note. S — sensitive strain; R — resistant strain; IE — there are no criteria for evaluating the obtained values of the minimum inhibitory concentration (MIC) of the antifungal drug; I — sensitive with increased exposure to the antifungal drug; «+» — found; «—» — not found.

детектирован ген резистентности, и одновременно *in vitro* чувствительные к АФП могут иметь «слабые мутации» гена, поэтому не все генетические варианты связаны с устойчивостью к АФП [31, 32]. Не следует забывать и о других возможных механизмах резистентности (эффлюкс, мутация белков пориновых каналов и т.д.) [33], которые могли наблюдаться у данных пациентов.

Как следует из данных, представленных в табл. 6, гены факторов патогенности определены у 8 из 14 штаммов (57,1 %), причем только у изолятов после оперативного вмешательства. Гемолитическими свойствами обладали 21,4 % штаммов, все — *C. albicans*. У 1 штамма (*C. kefyr*) детектирован фактор патогенности *LIP1*, который участвует в процессе пенетрации и инвазии *Candida* spp. У 2 штаммов выявлены только *ALS1* или *HWP*, которые индуцируются во время процесса филаментации и опосредуют адгезию клеток *Candida* spp. к клеткам

и тканям хозяина. Все изоляты с детектированными факторами патогенности представляют потенциальную опасность, так как колонизация такими штаммами, особенно длительная и множественная (колонизация 2 и более локусов), при наличии иных факторов риска развития инфекции с большой вероятностью может трансформироваться в инвазивный кандидоз. Таким образом, наличие факторов патогенности, как и генов резистентности, можно рассматривать в качестве биомаркеров с целью рационального применения АФП в плане как профилактики, так и лечения инвазивного кандидоза.

В табл. 7 и 8 представлены результаты культурального исследования смывов из полости рта первичных больных раком орорфарингеальной области и описан состав микробиоты данного локуса до и после оперативного вмешательства. Согласно данным, содержащимся

Таблица 7. Состав микробиоты полости рта первичных больных раком орофарингеальной области до и после операции при наличии роста *Candida spp.*

Table 7. Composition of oral microbiota in patients with primary oropharyngeal cancer before and after surgery in presence of *Candida spp.* growth

№ п/п Ordinal number	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Состав микробиоты полости рта (количество, КОЕ/мл) Composition of the oral microbiota (number, CFU/ml)	
			до операции before surgery	после операции after surgery
1	59	М M	<i>C. albicans</i> (10 ³) <i>Str. parasanguinis</i> (10 ⁶) <i>S. epidermidis</i> (10 ⁵) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	<i>C. albicans</i> (10 ²) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴) <i>Str. oralis</i> (10 ⁵)
2	70	Ж F	Нет роста <i>Candida</i> No <i>Candida</i> growth <i>Str. oralis</i> (10 ⁵) <i>N. subflava</i> (10 ⁴) <i>C. amicolatum</i> (10 ⁴) <i>E. cloacae</i> (10 ¹)	<i>C. inconspicua</i> (10 ¹) <i>Str. oralis</i> (10 ⁵) <i>N. subflava</i> (10 ⁵) <i>Str. parasanguinis</i> (10 ⁵) <i>Str. sanguinis</i> (10 ⁴)
3	56	М M	<i>C. albicans</i> (10 ¹) <i>Str. mitis</i> (10 ⁵) <i>Str. vestibularis</i> (10 ⁵) <i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁴)	<i>C. albicans</i> (10 ¹) <i>Str. oralis</i> (10 ⁵) <i>S. epidermidis</i> (10 ⁴) <i>P. aeruginosa</i> (10 ³)
4	42	Ж F	Нет роста <i>Candida</i> No <i>Candida</i> growth <i>Str. parasanguinis</i> (10 ⁵) <i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁵) <i>H. haemolyticus</i> (10 ⁵) <i>N. subflava</i> (10 ⁵) <i>K. pneumonia</i> (10 ⁴)	<i>C. albicans</i> (10 ¹) <i>S. haemolyticus</i> (10 ⁵) <i>Str. mitis</i> (10 ³)
5	74	Ж F	Нет роста <i>Candida</i> <i>E. cloacae</i> (10 ⁵) <i>H. parainfluenzae</i> (10 ⁵) <i>N. subflava</i> (10 ⁵)	<i>C. inconspicua</i> (10 ⁶) <i>A. baumannii</i> (10 ⁶)
6	68	Ж F	<i>C. albicans</i> (10 ⁴) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵) <i>Str. anginosus</i> (10 ⁵) <i>Str. mitis</i> (10 ⁵) <i>S. aureus</i> (10 ⁵) <i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁴)	Нет роста <i>Candida</i> No <i>Candida</i> growth <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
7	75	Ж F	<i>C. albicans</i> (10 ²) <i>N. subflava</i> (10 ⁶) <i>N. perflava</i> (10 ⁶) <i>Str. pneumonia</i> (10 ⁶) <i>S. epidermidis</i> (10 ²)	<i>C. albicans</i> (10 ³) <i>N. oralis</i> (10 ⁴) <i>S. epidermidis</i> (10 ⁴) <i>S. maltophilia</i> (10 ³)
8	66	М M	Нет роста <i>Candida</i> No <i>Candida</i> growth <i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁵) <i>G. haemolysans</i> (10 ⁵) <i>H. parahaemolyticus</i> (10 ⁵) <i>Rh. mucilaginosa</i> (10 ²)	<i>C. glabrata</i> (10 ²) <i>C. lusitanae</i> (10 ²) <i>S. marcescens</i> (10 ⁶) <i>R. ornithinolytica</i> (10 ⁶) <i>E. cloacae</i> (10 ²)
9	56	М M	<i>C. albicans</i> (10 ²) <i>C. inconspicua</i> (10 ³) <i>Str. oralis</i> (10 ⁷) <i>E. faecalis</i> (10 ²) <i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁵) <i>M. morganii</i> (10 ⁵)	<i>C. albicans</i> (10 ⁴) <i>C. inconspicua</i> (10 ³) <i>C. kefyr</i> (10 ¹) <i>E. faecalis</i> (10 ⁴)

Окончание табл. 7

The end of table 7

№ п/п Ordinal number	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Состав микробиоты полости рта (количество, КОЕ/мл) Composition of the oral microbiota (number, CFU/ml)	
			до операции before surgery	после операции after surgery
10	87	Ж F	<i>C. albicans</i> (10 ²) <i>Str. parasanguinis</i> (10 ⁷) <i>Str. mitis</i> (10 ⁷) <i>Str. salivarius</i> (10 ⁷) <i>Str. peroris</i> (10 ⁷) <i>R. mucilaginosa</i> (10 ³) <i>N. subflava</i> (10 ³) <i>E. cloacae</i> (10 ²) <i>S. aureus</i> (10 ¹) <i>S. epidermidis</i> (10 ¹) <i>G. silvicola</i> (10 ³)	Нет роста <i>Candida</i> No <i>Candida</i> growth <i>Str. salivarius</i> (10 ³) <i>N. subflava</i> (10 ³)

Примечание. Здесь и в табл. 8: М — мужской; Ж — женский; КОЕ — колониеобразующие единицы.

Note. M — male; F — female; CFU — colony-forming units.

в этих таблицах, в основном микробиота состоит из кокков (стрептококков, стафилококков, нейсерий), которые являются либо нормальной, либо условно-патогенной микрофлорой. Интересно, что *Lactobacillus* spp. не выявлены ни у одного пациента ни до, ни после хирургического вмешательства. Снижение или отсутствие *Lactobacillus* spp. может способствовать развитию дисбиоза микробиоты полости рта у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области [11]. В 54,5 % (12/22) случаев у пациентов до операции и в 72,7 % (16/22) случаев после операции в полости рта были обнаружены грамотрицательные палочки (энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные палочки). Следует заметить, что после хирургического вмешательства доля как энтеробактерий (59,1 % (13/22) против 27,3 % (6/22); $p < 0,05$), так и неферментирующих грамотрицательных палочек (63,6 % (14/22) против 27,3 % (6/22); $p < 0,02$) статистически значимо увеличилась более чем в 2 раза, причем если до операции неферментирующие грамотрицательные палочки были представлены в 100 % случаев только *P. aeruginosa*, то после оперативного вмешательства их спектр расширился, но доля *P. aeruginosa* по-прежнему была велика и составила 71,4 % (10/14). Все случаи высева грамотрицательных палочек (в том числе *P. aeruginosa*) были расценены как колонизация слизистой полости рта. Несмотря на это, следует учитывать, что, если в состав микробиоты полости рта больных раком орофарингеальной области входят микроорганизмы, которые способны вызывать тяжелые инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, вероятность развития инфекционного осложнения при определенных факторах риска увеличивается.

Z.K. Wang и соавт. [34] приводят интересные данные о бактериально-грибковых взаимодействиях и их связи с развитием патологических процессов. Бактерии и микромицеты по-разному могут влиять друг на друга: возможен и антагонизм, и синергизм, и комменсализм или симбиоз. Например, на экспериментальных моделях показано, что такие распространенные внутрибольничные возбудители, как *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *S. epidermidis*, способны формировать биопленки на гифах *C. albicans*, подавлять их рост и вирулентность [35–38]. Можно предположить, что если до операции в состав микробиоты пациентов входят такие виды бактерий, то после хирургического вмешательства они, возможно, способствуют тому, что колонизация *Candida* spp. не трансформируется в инвазивный кандидоз. В нашем исследовании у 2 из 10 пациентов до операции в смывах из полости рта присутствовали ассоциации микроорганизмов, состоящие из *Candida* spp. и *P. aeruginosa*, при этом после операции в одном случае количество *Candida* spp. снизилось, а в другом микромицеты уже не определялись. У 4 из 12 пациентов, у которых вообще ни до, ни после хирургического вмешательства рост *Candida* spp. выявлен не был, в составе микробиоты полости рта присутствовала *P. aeruginosa*, причем после операции ее количество возросло.

Еще один весьма распространенный патоген — *Acinetobacter baumannii* — способен подавлять образование гиф и биопленок *C. albicans*; в то же время кандиды действуют губительно на бактериальные клетки *A. baumannii*, т. е. между двумя этими патогенами существуют антагонистические взаимодействия [39]. Только у 1 из 10 пациентов, у которых при посеве был получен рост *Candida* spp., после операции в смывах из полости рта обнаружена *A. baumannii*, причем в ассоциации

Таблица 8. Состав микробиоты полости рта первичных больных раком орорфарингеальной области до и после операции при отсутствии роста *Candida spp.*

Table 8. Composition of oral microbiota in patients with primary oropharyngeal cancer before and after surgery in absence of *Candida spp.* growth

№ п/п Ordinal number	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Состав микробиоты полости рта (количество, КОЕ/мл) Composition of the oral microbiota (number, CFU/ml)	
			до операции before surgery	после операции after surgery
1	81	Ж F	<i>Str. parasanguinis</i> (10 ⁶) <i>Str. mitis</i> (10 ⁵) <i>N. subflava</i> (10 ⁵) <i>N. perflava</i> (10 ⁵) <i>H. parahaemolyticus</i> (10 ⁴)	<i>N. sicca</i> (10 ⁵) <i>S. capitis</i> (10 ⁴) <i>Str. oralis</i> (10 ⁴) <i>E. cloacae</i> (10 ²) <i>E. coli</i> (10 ¹)
2	36	Ж F	<i>Str. parasanguinis</i> (10 ⁶) <i>Str. pneumonia</i> (10 ⁶) <i>Str. mitis</i> (10 ⁶) <i>N. subflava</i> (10 ⁵) <i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁵)	<i>N. macacae</i> (10 ⁶) <i>Str. mitis</i> (10 ⁶) <i>Str. parasanguinis</i> (10 ⁶) <i>S. epidermidis</i> (10 ³) <i>H. alvei</i> (10 ²) <i>B. cepacia</i> (10 ²)
3	67	Ж F	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵) <i>N. flavescens</i> (10 ⁵) <i>Str. mitis</i> (10 ⁵)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
4	65	М M	<i>N. subflava</i> (10 ⁵) <i>Str. oralis</i> (10 ⁵) <i>Str. mitis</i> (10 ⁵) <i>S. epidermidis</i> (10 ³) <i>Rh. mucilaginosa</i> (10 ³) <i>K. pneumonia</i> (10 ¹) <i>E. cloacae</i> (10 ¹)	<i>E. cloacae</i> (10 ⁶) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶) <i>S. epidermidis</i> (10 ⁶) <i>Str. mitis</i> (10 ⁶)
5	62	Ж F	<i>N. subflava</i> (10 ⁶) <i>Str. oralis</i> (10 ⁵) <i>S. aureus</i> (10 ⁵) <i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁵) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵) <i>Str. salivarius</i> (10 ⁵) <i>S. hominis</i> (10 ⁵)
6	63	Ж F	<i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁵) <i>N. cinerea</i> (10 ⁵) <i>N. subflava</i> (10 ⁵) <i>Str. mitis</i> (10 ⁵) <i>E. cloacae</i> (10 ¹)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵) <i>S. aureus</i> (10 ⁴) <i>S. epidermidis</i> (10 ³)
7	34	Ж F	<i>N. subflava</i> (10 ⁶) <i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁵) <i>S. aureus</i> (10 ¹) <i>S. hominis</i> (10 ¹)	<i>Str. mitis</i> (10 ⁵) <i>R. mucilaginosa</i> (10 ⁴) <i>S. epidermidis</i> (10 ⁴) <i>A. pittii</i> (10 ³)
8	55	Ж F	<i>Str. sanguinis</i> (10 ⁶) <i>Str. oralis</i> (10 ⁶) <i>N. subflava</i> (10 ⁵) <i>N. perflava</i> (10 ⁵)	<i>A. baumannii</i> (10 ⁶) <i>S. maltophilia</i> (10 ⁵)
9	51	М M	<i>P. aeruginosa</i> (10 ³)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵) <i>E. faecalis</i> (10 ³)
1	68	М M	<i>Str. parasanguinis</i> (10 ⁶) <i>N. subflava</i> (10 ⁶) <i>S. aureus</i> (10 ²)	<i>Str. sanguinis</i> (10 ⁶) <i>Str. oralis</i> (10 ⁶)
11	52	М M	<i>P. aeruginosa</i> (10 ²)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)
12	69	Ж F	<i>Str. mitis</i> (10 ⁵) <i>N. subflava</i> (10 ⁵) <i>H. parahaemolyticus</i> (10 ⁴) <i>S. epidermidis</i> (10 ³)	<i>Str. sanguinis</i> (10 ⁷) <i>N. subflava</i> (10 ⁷)

с *C. inconspicua*, и оба патогена в значительных количествах. Это был единственный больной с летальным исходом. Возможно, что взаимодействия *A. baumannii* и *C. inconspicua* отличаются от тех, которые были изучены в экспериментальных условиях в отношении *C. albicans*.

Также показано, что стрептококки, такие как *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. mutans* и другие, препятствуют переходу дрожжевой формы *C. albicans* в гифальную, что связано со снижением вирулентности микромицетов [40].

Интересно также, что эндотоксин *E. coli*, наоборот, усиливает вирулентность *C. albicans*. Грибковый фарнезол повышает чувствительность кишечной палочки и золотистого стафилококка к антибактериальным препаратам [41]. Также *in vitro* показано, что бактериальные внеклеточные полимеры служат своеобразной защитой для *C. albicans* от противогрибковых препаратов [35, 37].

Таким образом, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* описаны факты разнообразного взаимодействия бактерий и микромицетов. В основном работы посвящены изучению взаимодействия *C. albicans* с различными бактериями. Следует учитывать, что в организме человека все эти бактериально-грибковые ассоциации подвергаются комплексному влиянию иммунной системы и обменных процессов, поэтому сложно предсказать, насколько данные, полученные экспериментальным путем, можно учитывать при анализе бактериально-грибковых и бактериальных ассоциаций у пациентов с раком оротарингеальной области. В нашем исследовании каких-либо четких и ясных параллелей не выявлено, хотя это может быть связано с небольшим числом изученных случаев.

Заключение

1. В ходе 4-летнего наблюдения было выявлено, что основным видом *Candida* у пациентов, проходивших лечение в хирургическом отделении опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, был *C. albicans* (73,5 %).

2. Резистентность *in vitro Candida* spp. к АФП выявлена только к флуконазолу (9,3 % случаев) и микафунгину (8,0 % случаев) и в основном регистрируется у штаммов *C. albicans*.
3. У первичных больных плоскоклеточным раком оротарингеальной области, исследованных в 2021 г., в смывах из полости рта до операции в 31,8 % случаев получен рост *Candida* spp., что было расценено как колонизация тканей. После хирургического вмешательства рост *Candida* spp. наблюдался в 36,4 % случаях, причем только один из них был расценен как инвазивный микоз.
4. У 54,5 % пациентов до операции и у 72,7 % после нее регистрировались грамотрицательные палочки. После хирургического вмешательства доля как энтеробактерий, так и неферментирующих палочек статистически значимо увеличилась (более чем в 2 раза). До операции неферментирующие грамотрицательные палочки были представлены только *P. aeruginosa*, после нее их спектр расширился, но доля *P. aeruginosa* по-прежнему была велика: 71,4 %.
5. Ген *ERG11*, отвечающий за резистентность к триазолам, был выявлен только у 1 штамма — *C. albicans*; ген *FKSI*, который отвечает за резистентность к эхинокандинам, также только у 1 штамма — *C. inconspicua*.
6. Гены факторов патогенности выявлены у 57,1 % штаммов.
7. Детекцию генов факторов патогенности, как и генов резистентности, целесообразно рассматривать в качестве биомаркеров, позволяющих дифференцировать колонизацию и кандидозную инфекцию с целью рационального выбора антифунгальных препаратов в плане как профилактики, так и лечения инвазивного кандидоза, особенно в тех случаях, когда нет рекомендаций по критериям интерпретации полученных значений МИК антифунгальных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cheung M.K., Chan J.Y.K., Wong M.C.S. et al. Determinants and interactions of oral bacterial and fungal microbiota in healthy chinese adults. Microbiol Spectr 2022;10(1):e0241021. DOI: 10.1128/spectrum.02410-21
2. Nearing J.T., DeClercq V., Van Limbergen J., Langille M.G.I. Assessing the variation within the oral microbiome of healthy adults. mSphere 2020;5(5):e00451–20. DOI: 10.1128/mSphere.00451-20
3. Chattopadhyay I., Verma M., Panda M. Role of oral microbiome signatures in diagnosis and prognosis of oral cancer. Technol Cancer Res Treat 2019;18:1533033819867354. DOI: 10.1177/1533033819867354
4. Zakaria M.N., Furuta M., Takeshita T. et al. Oral mycobiome in community-dwelling elderly and its relation to oral and general health conditions. Oral Dis 2017;23(7):973–82. DOI:10.1111/odi.12682
5. Fidel P.L., Thompson Z.A., Lilly E.A. et al. Effect of HIV/HAART and other clinical variables on the oral mycobiome using multivariate analyses. mBio 2021;23;12(2):e00294–21. DOI: 10.1128/mBio.00294-21
6. Mukherjee P.K., Wang H., Retuerto M. Bacteriome and mycobiome associations in oral tongue cancer. Oncotarget 2017;8(57):97273–89. DOI: 10.18632/oncotarget.21921

7. Sokol H., Leducq V., Aschard H. et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017;66(6):1039–48. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746
8. Shay E., Sangwan N., Padmanabhan R. et al. Bacteriome and mycobiome and bacteriome-mycobiome interactions in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2020;11(25):2375–86. DOI: 10.18632/oncotarget.27629
9. Cannon R.D. Oral fungal infections: past, present, and future. *Front Oral Health* 2022;3:838639. DOI: 10.3389/froh.2022.838639
10. Hayes R.B., Ahn J., Fan X. et al. Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(3):358–65. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4777
11. Vallianou N., Kounatidis D., Christodoulatos G.S. et al. Mycobiome and cancer: what is the evidence? *Cancers (Basel)* 2021;13(13):3149. DOI: 10.3390/cancers13133149
12. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
13. Huët M.A.L., Lee C.Z., Rahman S. A review on association of fungi with the development and progression of carcinogenesis in the human body. *Curr Res Microb Sci* 2021;3:100090. DOI: 10.1016/j.crmicr.2021.100090
14. Bentz M.L., Sexton D.J., Welsh R.M., Litvintseva A.P. Phenotypic switching in newly emerged multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *Med Mycol* 2019;57(5):636–8. DOI: 10.1093/mmy/myy100
15. De Jong A.W., Hagen F. Attack, defend and persist: how the fungal pathogen *Candida auris* was able to emerge globally in healthcare environments. *Mycopathologia* 2019;184(3):353–65. DOI: 10.1007/s11046-019-00351-w
16. Young T., Alshanta O.A., Kean R., Bradshaw D. et al. *Candida albicans* as an essential “keystone” component within polymicrobial oral biofilm models? *Microorganisms* 2020;9(1):59. DOI: 10.3390/microorganisms9010059
17. Diaz P.I., Dongari-Bagtzoglou A. Critically appraising the significance of the oral mycobiome. *J Dent Res* 2021;100(2):133–40. DOI: 10.1177/0022034520956975
18. Xu H., Sobue T., Thompson A. et al. Streptococcal co-infection augments candida pathogenicity by amplifying the mucosal inflammatory response. *Cell Microbiol* 2014;16(2):214–31. DOI: 10.1111/cmi.12216
19. Xu H., Sobue T., Bertolini M. et al. Streptococcus oralis and *Candida albicans* synergistically activate μ calpain to degrade E-cadherin from oral epithelial junctions. *J Infect Dis* 2016;214(6):925–34. DOI: 10.1093/infdis/jiw201
20. Xu H., Sobue T., Bertolini M. et al. *S. oralis* activates the Efg1 filamentation pathway in *C. albicans* to promote cross-kingdom interactions and mucosal biofilms. *Virulence* 2017;8(8):1602–17. DOI: 10.1080/21505594.2017.1326438
21. Bertolini M., Ranjan A., Thompson A. et al. *Candida albicans* induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes invasive infection. *PLoS Pathog* 2019;15(4):e1007717. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007717
22. Perera M., Al-Hebshi N.N., Perera I. et al. A dysbiotic mycobiome dominated by *Candida albicans* is identified within oral squamous-cell carcinomas. *J Oral Microbiol* 2017;9(1):1385369. DOI: 10.1080/20002297.2017.1385369
23. Vesty A., Gear K., Biswas K. et al. Microbial and inflammatory-based salivary biomarkers of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dent Res* 2018;28;4(6):255–62. DOI: 10.1002/cre2.139
24. Hettmann A., Demcsák A., Decsi G. et al. Infectious agents associated with head and neck carcinomas. *Adv Exp Med Biol* 2016;897:63–80. DOI: 10.1007/5584_2015_5005
25. Ramirez-Garcia A., Rementeria A., Aguirre-Urizar J.M. et al. *Candida albicans* and cancer: can this yeast induce cancer development or progression? *Crit Rev Microbiol* 2016;42(2):181–93. DOI: 10.3109/1040841X.2014.913004
26. Xu Y., Chen L., Li C. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* species to fluconazole and detection of *Candida albicans* ERG11 mutations. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(4):798–804. DOI: 10.1093/jac/ dkn015
27. Kordalewska M., Lee A., Park S. et al. Understanding echinocandin resistance in the emerging pathogen *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(6). DOI: 10.1128/AAC.00238-18
28. Shrief R., Sayed Zaki M.E., El-Sehsah E.M. et al. Study of antifungal susceptibility, virulence genes and biofilm formation in *Candida albicans*. *Open Microbiol J* 2019;13(1):241–8. DOI: 10.2174/1874285801913010241
29. Stehr F., Felk A., Gácsér A. et al. Expression analysis of the *Candida albicans* lipase gene family during experimental infections and in patient samples. *FEMS Yeast Res* 2004;4(4–5):401–8. DOI: 10.1016/S1567-1356(03)00205-8
30. Kadry A.A., El-Ganiny A.M., El-Baz A.M. Relationship between Sap prevalence and biofilm formation among resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *Afr Health Sci* 2018;18(4):1166–74. DOI: 10.4314/ahs.v18i4.37
31. Arendrup M.C., Friberg N., Mares M. et al. How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). *Clin Microbiol Infect* 2020;26(11):1464–72. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.007
32. Пчелин И.М., Рябинин И.А., Сташук А.А. и др. Генетический полиморфизм ERG11 клинических изолятов *Candida albicans*: теоретические и практические аспекты. Проблемы медицинской микологии 2020;22(3):36–42. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-3-36-42
33. Pchelin I.M., Ryabinin I.A., Stashuk A.A. et al. ERG11 Genetic polymorphism in clinical isolates of *Candida albicans*: theoretical and practical aspects. *Problemy medicinskoj mikologii = Problems of medical mycology* 2020;22(3):36–42. (In Russ.). DOI: 10.24412/1999-6780-2020-3-36-42
34. Bhattacharya S., Sae-Tia S., Fries B.C. Candidiasis and mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(6):312. DOI: 10.3390/antibiotics9060312
35. Wang Z.K., Yang Y.S., Stefka A.T. et al. Review: fungal microbiota and digestive diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(8):751–66. DOI: 10.1111/apt.12665
36. Adam B., Baillie G.S., Douglas L.J. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol* 2002;51(4):344–9. DOI: 10.1099/0022-1317-51-4-344
37. Hogan D.A., Kolter R. *Pseudomonas-Candida* interactions: an ecological role for virulence factors. *Science* 2002;296(5576):2229–32. DOI: 10.1126/science.1070784
38. Jabra-Rizk M.A., Meiller T.F., James C.E., Shirliff M.E. Effect of farnesol on *Staphylococcus aureus* biofilm formation and antimicrobial susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1463–9. DOI: 10.1128/AAC.50.4.1463-1469.2006
39. Cugini C., Calfee M.W., Farrow J.M. et al. Farnesol, a common sesquiterpene, inhibits PQS production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 2007;65(4):896–906. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05840.x
40. Peleg A.Y., Tampakakis E., Fuchs B.B. et al. Prokaryote-eukaryote interactions identified by using *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(38):14585–90. DOI: 10.1073/pnas.0805048105
41. Jarosz L.M., Deng D.M., van der Mei H.C. et al. *Streptococcus mutans* competence-stimulating peptide inhibits *Candida albicans* hypha formation. *Eukaryot Cell* 2009;8(11):1658–64. DOI: 10.1128/EC.00070-09
42. Brehm-Stecher B.F., Johnson E.A. Sensitization of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* to antibiotics by the sesquiterpenoids nerolidol, farnesol, bisabolol, and apritone. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(10):3357–60. DOI: 10.1128/AAC.47.10.3357-3360.2003

Вклад авторов

Н.С. Багирова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ и статистическая обработка результатов, написание текста статьи;

И.Н. Петухова: обзор публикаций по теме статьи, редактирование;

З.В. Григорьевская: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;

А.В. Сытов: клиническая характеристика и оценка состояния пациентов;

П.В. Слукин: проведение микробиологических и молекулярно-генетических исследований, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи;

Е.А. Горемыкина: проведение микробиологических и молекулярно-генетических исследований;

О.Е. Хохлова: планирование экспериментов, анализ результатов, обзор публикаций по теме статьи;

Н.К. Фурсова: планирование экспериментов, анализ результатов, редактирование;

А.Э. Казимов: отбор пациентов для исследования.

Authors' contribution

N.S. Bagirova: development of research design, review of publications on the topic of the article, analysis and statistical processing of results, article writing;

I.N. Petukhova: review of publications on the topic of the article, editing;

Z.V. Grigorievskaya: editing, approval of the final version of the article;

A.V. Sytov: clinical characteristics and assessment of the condition of patients;

P.V. Slukin: conducting microbiological and molecular genetic studies, statistical data processing, review of publications on the topic of the article;

E.A. Goremykina: conducting microbiological and molecular genetic studies;

O.E. Khokhlova: planning of experiments, analysis of results, review of publications on the topic of the article;

N.K. Fursova: experiment planning, results analysis, editing;

A.E. Kazimov: selection of patients for the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Багирова / N.S. Bagirova: <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>.

И.Н. Петухова / I.N. Petukhova: <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>

З.В. Григорьевская / Z.V. Grigorievskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>.

А.В. Сытов / A.V. Sytov: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>.

П.В. Слукин / P.V. Slukin: <https://orcid.org/0000-0002-4976-0145>.

Е.А. Горемыкина / E.A. Goremykina: <https://orcid.org/0000-0002-2374-3646>.

О.Е. Хохлова / O.E. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-2829-5117>.

Н.К. Фурсова / N.K. Fursova: <https://orcid.org/0000-0001-6053-2621>.

А.Э. Казимов / A.E. Kazimov: <https://orcid.org/0000-0002-7117-9453>

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках научно-исследовательской работы по теме АААА-А20-120031090079-6.

Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Funding. The study was done with the financial support of the Ministry of Health of Russia within the framework of the research work on the topic АААА-А20-120031090079-6.

The study was done in the frame of the Sectoral Program of Rospotrebnadzor.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Статья поступила: 18.05.2022. **Принята к публикации:** 21.06.2022.

Article submitted: 18.05.2022. **Accepted for publication:** 21.06.2022

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-86-94



Роль нутритивной поддержки в лечении опухолей головы и шеи: клинический случай

А.М. Мудунов¹, М.Б. Пак¹, Л.Я. Вольф²

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

²ООО «Нутриция»; Россия, 143421 Московская обл., Красногорский р-н, Автодорога Балтия, 26-й км, БЦ «Рига Лэнд», стр. 1

Контакты: Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru, Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru,
Лариса Яковлевна Вольф volf-larisa@mail.ru

В статье представлено клиническое наблюдение лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака ротоглотки. Освещены вопросы нутритивной поддержки пациентов во время проведения первичного химиолучевого лечения. Приведенный клинический случай демонстрирует, что применение сипингового питания может значительно улучшить нутритивный статус пациентов с опухолями головы и шеи, а также переносимость и результаты противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, рак ротоглотки, химиолучевое лечение

Для цитирования: Мудунов А.М., Пак М.Б., Вольф Л.Я. Роль нутритивной поддержки в лечении опухолей головы и шеи: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):86–94. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-86-94

The role of nutritional support in treatment of head and neck tumors: clinical case

A.M. Mudunov¹, M.B. Pak¹, L.Ya. Wolf²

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

²Nutricia LLC; Bld. 1 Business center "Riga Land", 26th km, Baltic Highway, Krasnogorsky Dist., Moscow Region 143421, Russia

Contacts: Ali Muradovich Mudunov ali.mudunov@inbox.ru, Maxim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru,
Larisa Yakovlevna Wolf volf-larisa@mail.ru

The article presents a clinical observation of treatment of locally advanced squamous cell oropharyngeal carcinoma. The problems of nutritional support of patients during primary chemoradiation treatment are considered. The presented clinical case shows that use of sip feeds can significantly improve nutritional condition in patients with head and neck tumors and improve tolerability and results of antitumor treatment.

Keywords: nutritional support, oropharyngeal carcinoma, chemoradiotherapy

For citation: Mudunov A.M., Pak M.B., Wolf L.Ya. The role of nutritional support in treatment of head and neck tumors: Clinical case. Opuhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(3):86–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-86-94

Введение

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных за последние 10 лет, свидетельствуют о неуклонном росте числа случаев злокачественных новообразований в области головы и шеи [1]. В настоящее время эти опухоли занимают 5-е место в мировой структуре онкологической заболеваемости. При этом среди всех злокачественных новообразований головы и шеи рак ротоглотки находится на 5-м месте и является одной из наиболее встречаемых опухолей данной

локализации. В 90 % случаев наблюдается плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротоглотки.

В 2018 г. в мире были зарегистрированы почти 100 тыс. случаев рака ротоглотки и более 50 тыс. летальных исходов, связанных с этой патологией [2]. В России, по данным на 2019 г., заболеваемость злокачественными новообразованиями глотки составила 12,7 случая на 100 тыс. населения, что превысило показатели 5 прошлых лет. По данным статистики в России у мужчин данная патология возникает в 5,7 раза

чаще, чем у женщин. При этом средний возраст пациентов составляет 60 лет [3].

В настоящее время основным методом лечения рака ротоглотки наряду с высокотехнологичными транс-оральными вмешательствами с использованием CO_2 -лазера является химиолучевая терапия. Применение современных противоопухолевых препаратов и возможностей дистанционной лучевой терапии (ЛТ) позволяет добиться довольно хороших результатов. В то же время фактором риска, в значительной степени влияющим на результаты лечения, является нутритивная недостаточность (НН), развивающаяся вследствие паранеопластического воздействия опухоли и усугубляющаяся в процессе проведения противоопухолевой терапии [4].

Исследования последних лет демонстрируют, что до 80 % пациентов с онкологическими заболеваниями имеют НН, которая ухудшает результаты лечения, является важным фактором отказа от активной противоопухолевой терапии, негативно влияет на качество жизни больных и в 20 % случаев служит непосредственной причиной смерти [4–6].

На сегодняшний день хорошо известно, насколько сильно может снижаться нутритивный статус (НС) пациента, который получает комплексное лечение по поводу онкологического заболевания (рис. 1) [7, 8].

Хирургическое лечение и связанный с ним операционный стресс вызывают функциональную перестройку всех систем организма и приводят к значительному усилению катаболических процессов в послеоперационном периоде. Потери азота в ранний послеоперационный период зачастую очень высоки. После хирургических

вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) количество потребляемой пищи снижается, возможно развитие таких побочных эффектов, как нарушение акта глотания, механической обработки пищи и утилизации нутриентов, парез желудка и кишечника, необходимость приема пищи через зонд или гастростому и т.д. [9, 10].

Нежелательные явления при проведении ЛТ также могут влиять на количество потребляемой пищи. Сенсибилизация слизистой ЖКТ ведет к возникновению мукозита или стеноза, сопровождающихся болью. Негативное влияние на НС оказывают и другие эффекты ЛТ, развитие которых зависит от облучаемой зоны. Например, в области головы и шеи могут наблюдаться ксеростомия, «вкусная слепота», стоматиты, кариозное поражение зубов, эрозии и инфекции полости рта, что ведет к возникновению дисфагии, тошноты и рвоты.

Большинство цитостатиков, как известно, обладают низкой терапевтической селективностью и повреждают также здоровые быстро делящиеся клетки ЖКТ, что, в свою очередь, приводит к развитию мукозитов. Во время такой терапии отмечаются отвращение к пище, тошнота, рвота, анорексия, нарушение восприятия вкусов и запахов, сухость во рту, запор или диарея, чувство быстрого насыщения. Также могут развиваться спастические боли в животе, вздутие живота, паралитическая кишечная непроходимость, мальабсорбция.

В то же время доказано, что при проведении химиотерапии (ХТ) у пациентов с НН чаще развивается выраженная гастроинтестинальная и гематологическая токсичность и, как следствие, выше частота госпитализаций, связанных с возникновением осложнений

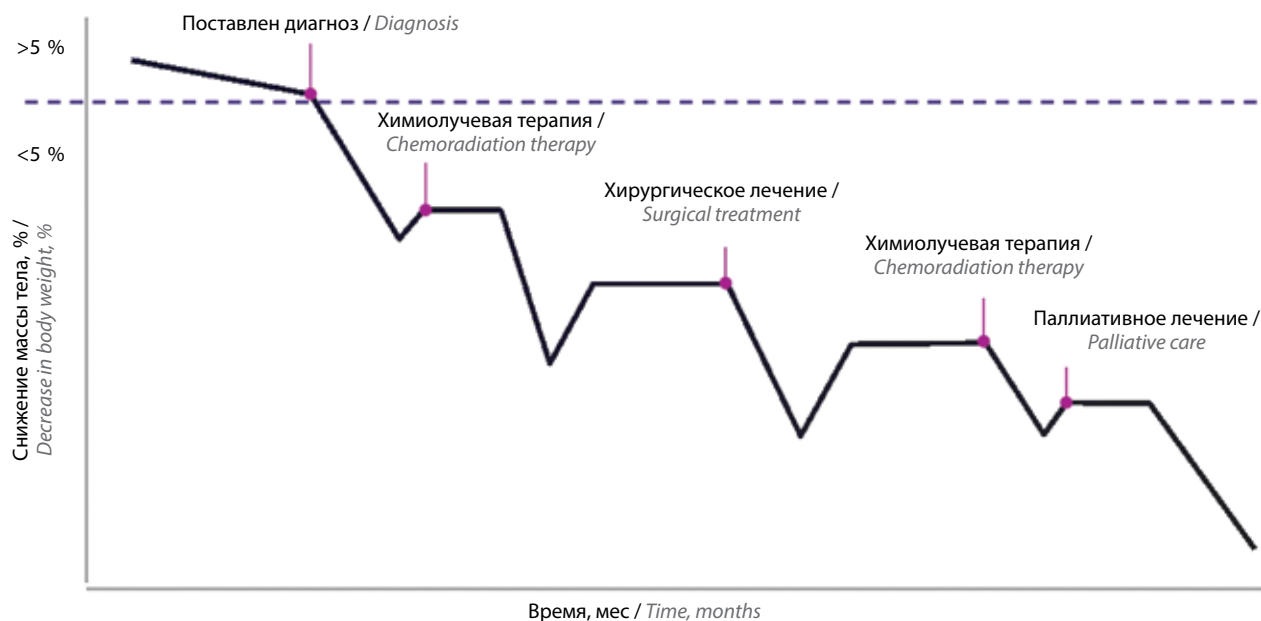


Рис. 1. Прогрессирование снижения массы тела у онкологических больных на разных этапах лечения

Fig. 1. Progressive loss of body weight in oncological patients at different treatment stages

химиолучевого лечения, риск вынужденных перерывов и невозможности проведения терапии в запланированном объеме [11–13].

Кроме того, снижение массы тела до противоопухолевого лечения и во время него является важным прогностическим признаком 5-летней общей выживаемости у пациентов с опухолями головы и шеи. Так, в исследовании J.A. Langius и соавт. (2013) 5-летняя общая выживаемость больных с опухолями головы и шеи без снижения массы тела до ЛТ составила 71 % ($p < 0,001$), со снижением массы тела < 5 % – 59 % (меньше на 12 %) ($p < 0,001$), а со снижением массы тела > 10 % – 42 % ($p < 0,001$) [14].

Таким образом, на сегодняшний день нет никаких сомнений в том, что нутритивная поддержка является неотъемлемой частью противоопухолевого лечения, положительно влияет на его переносимость, показатели выживаемости и качество жизни пациентов. Важно отметить, что ключевой принцип такой поддержки при онкологическом заболевании – обеспечение поступления большого количества белка для поддержания функций организма на фоне заболевания и проводимой агрессивной противоопухолевой терапии [2, 4].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) (2021) онкологические пациенты должны потреблять белок в количестве 1,5 г/кг/сут, что практически в 2 раза выше потребности в белке здорового человека. При этом потребность в энергии у онкологических пациентов такая же, как у здоровых людей – 25–30 ккал/кг/сут [4, 8]. Таким образом, здоровому человеку с массой тела 51 кг необходим 41 г белка в сутки (0,8 г/кг/сут), а онкологическому пациенту с такой же массой тела – 77 г белка в сутки (1,5 г/кг/сут), т.е. больше на 36 г. Ежедневно на протяжении длительного времени получать дополнительно белок в таком количестве, используя обычный рацион питания, крайне сложно. В связи с этим для восполнения потребности онкологических пациентов в необходимых нутриентах и особенно в белке рекомендуется к основному рациону добавлять сбалансированное по составу специализированное лечебное питание в виде сипинга (в малом объеме) с высоким содержанием белка и энергии [15–17].

Ниже представлен клинический случай, демонстрирующий важность динамической оценки НС и своевременной нутритивной поддержки онкологических больных в процессе противоопухолевого лечения.

Клинический случай

Пациентка, 54 лет, обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на увеличение лимфатических узлов шеи слева. Из анамнеза известно, что она никогда не курила, алкоголем не злоупотребляет. Сопутствующие заболевания отсутствуют. Жалобы появились

за 4 мес до обращения в клинику. Выполнена биопсия лимфатического узла шеи. По данным патоморфологического исследования: плоскоклеточный рак с экстракапсулярным распространением метастаза в лимфатическом узле, вероятно, связанный с вирусом папилломы человека.

Проведено комплексное обследование. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена опухоль ротоглотки слева с метастазами в лимфатических узлах шеи слева (рис. 2). По данным позитронной эмиссионной



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография лицевого скелета и шеи: а – опухоль ротоглотки с метастазами на шее слева (аксиальная проекция); б – метастазы на шее слева (фронтальная проекция)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the facial cranium and neck: а – oropharyngeal tumor with neck metastases on the left (axial projection); б – metastases in the neck on the left (frontal projection)

томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой первичная опухоль размерами $16 \times 11 \times 19$ мм расположена в левой миндалине и корне языка с интенсивным накоплением фтордезоксиглюкозы (стандартизированный уровень захвата (standardized uptake value, SUV_{max}) 9,25). Выявлены метастазы в лимфатических узлах шеи слева размерами $30 \times 31 \times 60$ мм с интенсивным накоплением радиофармпрепарата (SUV_{max} 14,08). Без признаков отдаленного метастазирования (рис. 3). Таким образом, установлен диагноз: плоскоклеточный рак ротоглотки с метастазами в лимфатических узлах шеи слева cT2N3M0, стадия IVB.

В связи с большими размерами опухоли решением междисциплинарной команды рекомендовано химиолучевое лечение с индукционной ХТ на 1-м этапе в объеме 3 курсов ХТ по схеме DCF (продолжительность цикла 21 день): доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м^2 в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м^2 с 1–4-го дня. На 2-м этапе проводилась конкурентная биолучевая терапия (6 нед): цетуксимаб в дозе 400 мг/м^2 (нагрузочная доза) + 250 мг/м^2 еженедельно и ЛТ –

70 Гр/2 Гр фракции с ЛТ с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiotherapy, IMRT).

За 1 мес до постановки диагноза масса пациентки составляла 67 кг при росте 1,7 м. Исходным 62 кг была отмечена прибавка в 5 кг после предшествующей гормональной терапии глюкокортикостероидами по поводу COVID-19. Индекс массы тела (ИМТ) составил $23,18 \text{ кг/м}^2$. Потребление пищи до постановки диагноза: энергия – 1950 ккал/день, белок – 104,6 г/день.

На момент постановки диагноза масса тела больной была 61 кг, ИМТ – $21,11 \text{ кг/м}^2$. Отмечено снижение массы тела на 6 кг, что составило 9 % от исходных показателей. Потребление пищи при постановке диагноза: энергия – 1760 ккал в день, белок – 94,5 г в день. По данным общего и биохимического анализов крови клинически значимых отклонений выявлено не было (табл. 1).

Проведена оценка недостаточности питания по шкале Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), по которой пациентке был поставлен 1 балл. Рекомендованы детальный анализ и мониторинг НС в связи с наличием умеренного риска развития НН (табл. 2).

Также с помощью программного обеспечения Horos (в ручном режиме) проведена оценка наличия саркопении на уровне позвонка L_3 на основании данных КТ (рис. 4) [4, 13, 18]. Результаты исследования: ИМТ без жира (fat free body mass index, FFMI) $14,2 \text{ кг/м}^2$ (пороговый уровень для женщин $<11,4 \text{ кг/м}^2$); скелетно-мышечный индекс (linear skeletal muscle index, LSMI) $41,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ (пороговый уровень для женщин $<39 \text{ см}^2/\text{м}^2$); площадь висцерального жира (visceral fat area, VFA) – 64 см^2 (пороговый уровень для женщин $>80,1 \text{ см}^2$) и площадь подкожного жира (subcutaneous fat area, SFA) 154 см^2 (пороговый уровень для женщин $>261,8 \text{ см}^2$). Согласно полученным данным у пациентки не было признаков саркопении и висцерального ожирения.

Затем был проанализирован рацион пациентки на основе дневников питания за последние 5 дней. Для детального расчета калоража и получаемых нутриентов из потребляемой пищи использовались таблицы калорийности, пищевой ценности и химического состава продуктов и готовых блюд с использованием web-ресурса <https://health-diet.ru>. Дефицита потребления белка и энергии выявлено не было.

В процессе ХТ была проведена повторная оценка рациона питания. Оказалось, что потребление пациенткой нутриентов снизилось: она получала на 25–30 % меньше белка, углеводов, жиров, пищевых волокон и на 50 % – жидкости. В связи с этим проведена коррекция питания (табл. 3). Рекомендованы высокобелковая диета с применением в качестве дополнительного источника питания специализированной лечебной высокобелковой гиперкалорической смеси в виде сипинга Nutridrink Compact Protein (бутылочка 125 мл содержит 18 г белка и 306 ккал энергии) в объеме 2 бутылочек в день (250 мл, 612 ккал, 36 г белка), а также дополнительное потребление жидкости в объеме 1600 мл.

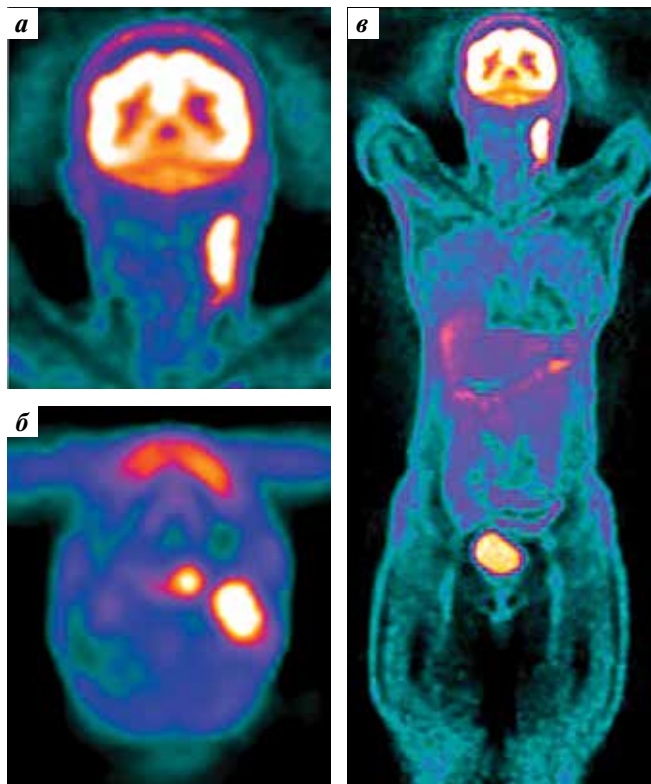


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: а – метастазы на шее слева (фронтальная проекция); б – опухоль ротоглотки слева с метастазами на шее слева (аксиальная проекция); в – метастазы в лимфатических узлах шеи слева (фронтальная проекция всего тела)

Fig. 3. Positron emission tomography/computed tomography: a – metastases in the neck on the left (frontal projection); б – oropharyngeal tumor on the left with neck metastases on the left (axial projection); в – metastases in the neck lymph nodes on the left (frontal projection of the whole body)

Табл. 1. Результаты общего и биохимического анализов крови пациентки при постановке диагноза

Table 1. Results of clinical blood count and chemistry panel of the patient at diagnosis

Показатель Characteristic	Результат Result	Норма Normal value
Лейкоциты, *10 ⁹ /л Leukocytes, *10 ⁹ /l	5,8	4,0–11,0
Эритроциты, *10 ¹² /л Erythrocytes, *10 ¹² /l	4,4	3,8–5,3
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dl	13,5	11,7–16,0
Гематокрит, % Hematocrit, %	40	35–47
Средний объем эритроцитов, фл Mean erythrocyte volume, fl	91,6	81,0–101,0
Тромбоциты, *10 ⁹ /л Platelets, *10 ⁹ /l	292,0	130,0–400,0
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л Neutrophils, *10 ⁹ /l	4,0	1,5–8,5
Лимфоциты, *10 ⁹ /л Lymphocytes, *10 ⁹ /l	1,1	1,0–4,5
Моноциты, *10 ⁹ /л Monocytes, *10 ⁹ /l	0,5	0–0,8
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	84,8	53–97
Глюкоза, мкмоль/л Glucose, μmol/l	6,0	4,1–6,1
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/l	8,3	<21,0
Общий белок, г/л Total protein, g/l	68,7	64,0–83,0
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	142,8	136,0–146,0
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	4,2	3,5–5,1
Кальций, ммоль/л Calcium, mmol/l	2,6	2,20–2,65

На фоне проводимой нутритивной поддержки в течение 3 курсов индукционной ХТ отмечена стабилизация НС. Удалось добиться прекращения снижения массы тела. Она сохранялась стабильной и составила 60 кг, а ИМТ – 20,76 кг/м². В настоящее время доказано, что снижение массы тела до ХТ и во время нее ассоциируется с повышением риска развития дозолимитирующей токсичности, ухудшением общего состояния пациента, его

качества жизни, а также показателей выживаемости [19]. Если говорить о данном клиническом случае, то применение во время проведения ХТ нутритивной поддержки, благодаря которой удалось добиться стабилизации массы тела пациентки, безусловно, способствовало хорошей переносимости лечения и позволило провести его в запланированном объеме. Через 4 нед после последнего введения химиопрепаратов была начата дистанционная ЛТ. Во время проведения ЛТ в дозе 26 Гр наблюдалось небольшое снижение массы тела (59 кг, ИМТ 20,4 кг/м²), несмотря на прием сипинга по 2 бутылочки в день, что было связано с уменьшением потребления пациенткой обычной пищи из-за развития осложнений на фоне лечения.

У пациентки возникли острый лучевой стоматит и фарингит, вследствие чего появилась дисфагия и уменьшилось количество потребляемой пищи. Необходимо отметить, что, по данным литературы, ЛТ приводит к развитию мукозитов, уменьшению потребления пищи и снижению массы тела примерно у 80 % пациентов с опухолями головы и шеи [20]. В 30–50 % случаев на фоне ЛТ в сочетании с ХТ или без нее возникает дисфагия, негативно влияющая на прием пищи и ухудшающая НС [21]. В свою очередь, снижение НС, как было описано выше, может ухудшить результаты ЛТ и показатели выживаемости [14].

В то же время результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что нутритивная поддержка, проводимая на фоне ЛТ в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов, улучшает НС и качество жизни, а также позволяет избежать вынужденных перерывов в лечении и провести ЛТ в запланированном объеме [22–25]. В связи с этим с целью прекращения дальнейшего снижения массы тела больной проведена коррекция нутритивной поддержки: потребление сипинга Nutridrink Compact Protein увеличено с 2 до 4 бутылочек в день (500 мл, 1224 ккал, 72 г белка).

Благодаря мониторингу НС и проведению нутритивной поддержки с ее своевременной коррекцией удалось стабилизировать массу тела пациентки во время курса ЛТ и зафиксировать ее на отметке 57 кг (ИМТ 19,7 кг/м²), сохранив этот показатель неизменным до окончания терапии.

Анализ динамики ИМТ пациентки на разных этапах лечения и последующей реабилитации выявил относительную стабильность этого показателя во время проведения ХТ на фоне нутритивной поддержки с применением сипинга Nutridrink Compact Protein (по 2 бутылочки в день) (рис. 5). В ходе последующей ЛТ наблюдалось снижение потребления больной обычной пищи, что было связано с развитием таких осложнений лечения, как стоматит и фарингит, сопровождающихся дисфагией. Это потребовало коррекции нутритивной поддержки и восполнения потребностей пациентки в нутриентах в большей

Таблица 2. Оценка нутритивного статуса пациентки по шкале Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

Table 2. Evaluation of the patient's nutritional status per the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

Скрининг и планирование питания с использованием шкалы MUST Screening and feeding plan using the MUST scale	Результаты Results	Балл по шкале MUST/рекомендации MUST score/guidelines
Шаг 0. Масса тела Step 0. Body weight	61 кг 61 kg	—
Шаг 1. ИМТ Step 1. BMI	21,11 кг/м ² 21.11 kg/m ²	0
Шаг 2. Снижение массы тела Step 2. Decrease in body weight	9 %	1
Шаг 3. Наличие у пациента острого заболевания и отсутствие приема пищи более 5 дней Step 3. Acute disease and absence of food ingestion for more than 5 days	Нет No	0
Шаг 4. Общий риск развития нутритивной недостаточности Step 4. Total risk of development of nutritional insufficiency	Оценен Evaluated	1 (средний риск) 1 (intermediate risk)
Шаг 5. Рекомендации Step 5. Recommendations	Даны Formulated	Наблюдение или коррекция в случае увеличения риска развития нутритивной недостаточности или ожидания быстрого ухудшения состояния Observation and correction in case of increased risk of nutritional insufficiency or in anticipation of rapid deterioration

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Note. BMI — body mass index.

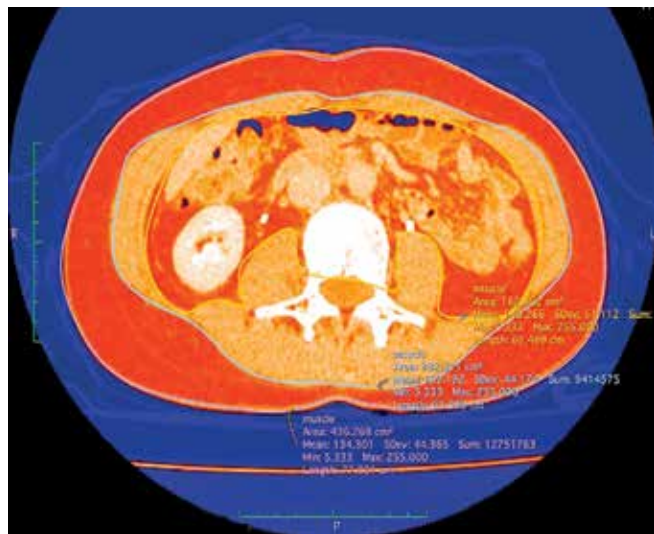


Рис. 4. Оценка саркопении на уровне позвонка L₃ по данным компьютерной томографии

Fig. 4. Evaluation of sarcopenia at the L₃ vertebra level using computed tomography

степени за счет сипинга. Так, суточная потребность в энергии на 60–67 % восполнялась за счет сипинга: больная получала дополнительно к основному рациону по 4 бутылочки Nutridrink Compact Protein в сутки, что позволило предотвратить дальнейшее снижение массы тела и стабилизировать НС. По завершении противоопухоле-

вого лечения для ускорения реабилитации пациентке было рекомендовано продолжить прием сипинга.

Через 1 мес после окончания химиолучевой терапии была проанализирована эффективность лечения. По данным МРТ отмечено значительное уменьшение размеров опухоли (рис. 6). Кроме того, у пациентки наблюдался стабильный НС: масса тела 59 кг (ИМТ 20,42 кг/м²), FFM 14,5 кг/м², снижение выраженности мукозита в полости рта, улучшение аппетита, стабилизация уровня белка в крови. Больной рекомендовано в дополнение к обычному приему пищи продолжить прием сипинга (по 3 бутылочки Nutridrink Compact Protein по 125 мл в сутки (375 мл, 918 ккал, 54 г белка)) в течение 3 мес с последующим постепенным уменьшением его объема по мере увеличения потребления нутриентов из обычной пищи.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует важность нутритивной поддержки как эффективного способа улучшения клинических результатов противоопухолевого лечения у пациентов с опухолями головы и шеи, в частности, у тех больных, которые проходят химиолучевую терапию, зачастую сопровождающуюся развитием осложнений, приводящих к снижению потребления пищи и, как следствие, ухудшающих НС. Перед началом ХТ или ЛТ необходимо оценить НС всех пациентов, провести консультацию по питанию и оказать нутритивную поддержку при

Таблица 3. Фактическое и рекомендуемое потребление нутриентов во время химиотерапии

Table 3. Actual and recommended ingestion of nutrients during chemotherapy

Показатель Characteristic	Фактическое потребление нутриентов Actual ingestion of nutrients		Рекомендуемое потребление нутриентов Recommended ingestion of nutrients	
	Количество в день (на массу тела 61 кг) Amount per day (for body weight of 61 kg)	Общая энергетическая ценность, % Total energy value, %	Количество в день (на массу тела 61 кг) Amount per day (for body weight of 61 kg)	Общая энергетическая ценность, % Total energy value, %
Энергия Energy	1226 ккал 1226 kcal	100	1830 ккал 1830 kcal	100
Белок Protein	62 г 62 g	20,2	95 г 95 g	20,8
Углеводы Carbohydrates	119,5 г 119.5 g	39	183 г 183 g	40
Жиры Fats	53,5 г 53.5 g	39,3	75,2 г 75.2 g	37,2
Волокна Fiber	15 г 15 g	1,5	25 г 25 g	2
Вода Water	1000 мл 1000 ml	—	2130 мл 2130 ml	—

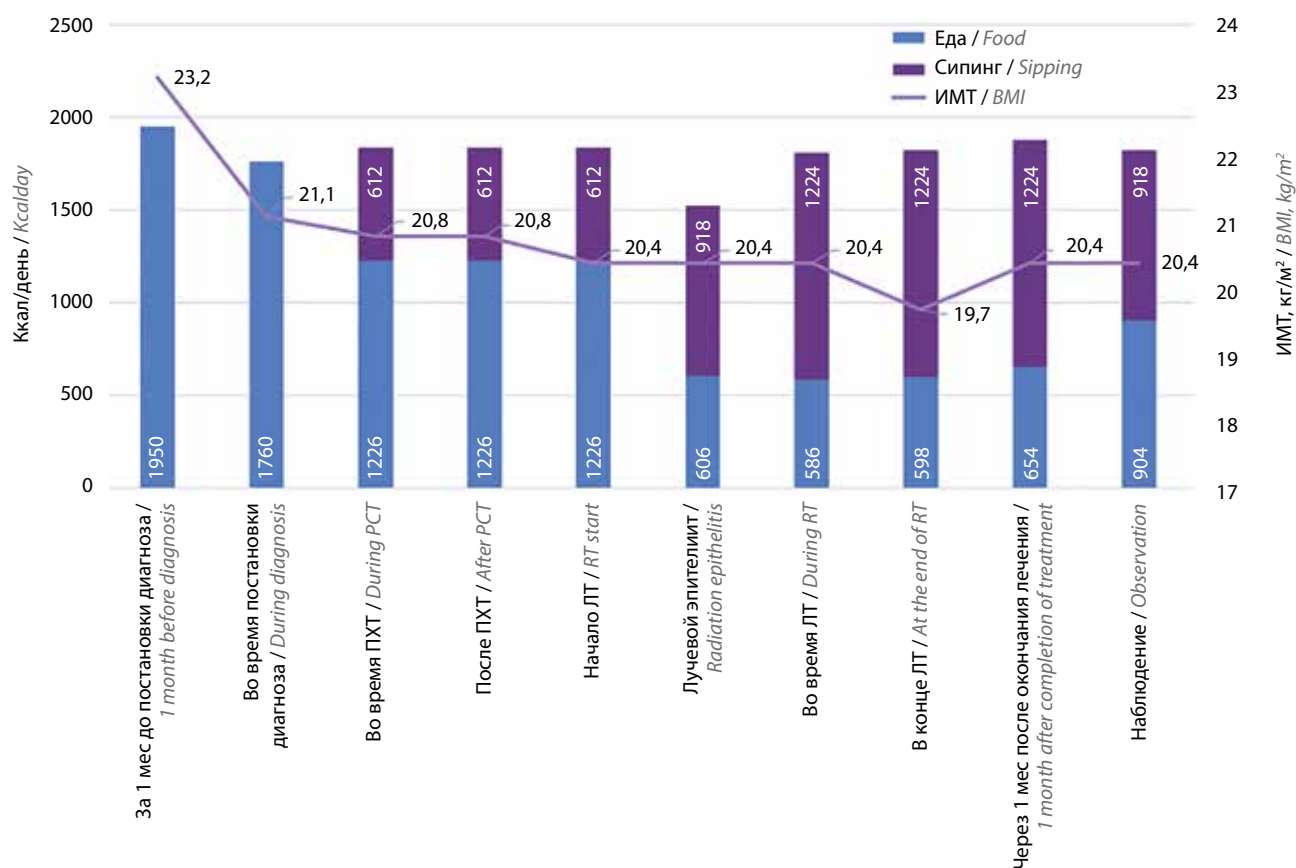


Рис. 5. Динамика индекса массы тела на разных этапах лечения во время проведения нутритивной поддержки. ИМТ — индекс массы тела; ПХТ — полихимиотерапия; ЛТ — лучевая терапия

Fig. 5. Dynamics of body mass index at different treatment stages with nutritional support. BMI — body mass index; PCT — polychemotherapy; RT — radiotherapy

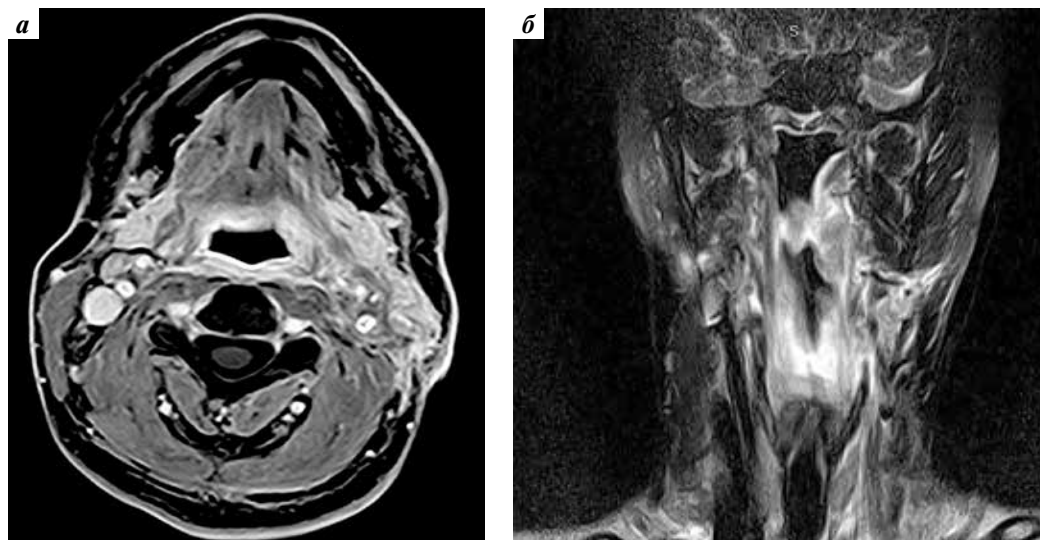


Рис. 6. Контрольная магнитно-резонансная томография через 1 мес от начала лечения: а — выраженная положительная динамика после проведенного лечения (аксиальная проекция); б — значительное уменьшение опухоли на шее (фронтальная проекция)

Fig. 6. Control magnetic resonance imaging 1 month after treatment start: a — apparent positive dynamics after the treatment (axial projection); б — significant decrease in tumor size on the neck (frontal projection)

наличии НН или риска ее развития с учетом повышенных потребностей онкологических пациентов в белке. Также в последующем обязательно нужно проводить регулярный мониторинг НС и при необходимости корректировать нутритивную поддержку в ходе противоопухолевого лечения. В случае применения комбинированной терапии, высокодозной ХТ или высокоэметогенных препаратов, когда высок риск развития недостаточности питания, Европейское общество медицинской онкологии в рекомендациях по кахексии у онкологических пациентов (European

Society of Medical Oncology, ESMO, 2021) указывает на важность профилактической нутритивной поддержки. При выборе ее метода предпочтение по возможности следует отдавать использованию в качестве дополнительного источника питания специализированного лечебного питания в виде сипинга с высоким содержанием белка [26]. Применение сипингового питания в качестве нутритивной поддержки может значительно улучшить НС пациентов с опухолями головы и шеи, переносимость и результаты противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents. Vol. 1–8. IARC Cancer Base No. 7. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2005.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. 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, 2020. 239 p. (In Russ.).
3. Kang W.X., Li W., Huang S.-G. et al. Effects of nutritional intervention in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a prospective randomized clinical trial. *Mol Clin Oncol* 2016;5(3):279–82. DOI: 10.3892/mco.2016.943
4. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P. et. al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40(5): 2898–913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
6. Porporato P.E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis* 2016;5(2):e200. DOI: 10.1038/oncsis.2016.3
7. Laviano A., Di Lazzaro L., Koverech A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proc Nutr Soc* 2018;77(4):388–93. DOI: 10.1017/S0029665118000459
8. Руководство по клиническому питанию. Под ред. В.М. Луфта. СПб.: Арт-Экспресс, 2016.
Guidelines for clinical nutrition. Ed. by V.M. Luft. Saint Petersburg: Art-Express, 2016. (In Russ.).
9. Обухова О.А. Необходима ли питательная поддержка больным с онкологическими заболеваниями? *Клиническая онкогематология* 2009;2(4):343–8.
Obukhova O.A. Is nutritional support necessary for patients with oncological diseases? *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2009;2(4):343–8. (In Russ.).
10. Нутритивная поддержка при онкологических заболеваниях. Карманный справочник. М.: АБВ-пресс; Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии, 2017. 94 с.
Nutritional support for oncological diseases. Pocket reference book.

- Moscow: ABC-press; Russian Society of Supportive care in Oncology, 2017. 94 p. (In Russ.).
11. Li T., Lv J., Zhu G. et al. Enteral nutrition to improve nutritional status, treatment tolerance, and outcomes in patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy (CCRT): Results of a prospective, randomized, controlled, multicenter trial (NCT 02399306). *J Clin Oncol* 2017;35(15).
 12. Shachar S.S., Deal A.M., Weinberg M. et al. Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2017;23(3):658–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0940
 13. Doyle S.L., Bennett A.M., Claire L., Donohoe C.L. et al. Establishing computed tomography-defined visceral fat area thresholds for use in obesity-related cancer research. *Nutr Res* 2013;33(3):171–9. DOI: 10.1016/j.nutres.2012.12.007
 14. Langius J.A.E., Bakker S., Rietveld D.H.F. et al. Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 2013;109(5):1093–9. DOI: 10.1038/bjc.2013.458
 15. Maňásek V., Bezdek K., Foltys A. et al. The impact of high protein nutritional support on clinical outcomes and treatment costs of patients with colorectal cancer. *Klin Onkol* 2016;29(5):351–7. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-53-65
 16. Геворков А.Р., Бойко А.В., Волкова Е.Э., Шашков С.В. Распространенность, клиническое значение и возможности коррекции нарушений обоняния и восприятия вкуса у пациентов с онкологическими заболеваниями. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):53–65. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-53-65
 17. Машуров И.П., Савенок Э.В., Знаткова Н.А. и др. Влияние нутритивной поддержки на проведение химиолучевого лечения рака орофарингеальной зоны, гортани и пищевода. Материалы IX Съезда онкологов России, Уфа, 14–16 июня 2017 г. Доступно по: https://old.oncology-association.ru/files/Tezisi_Onc-2017_blok.pdf
 18. Wang S., Xie H., Gong Y. et al. The value of L₃ skeletal muscle index in evaluating preoperative nutritional risk and long-term prognosis in colorectal cancer patients. *Sci Rep* 2020;10:8153. DOI: 10.1038/s41598-020-65091-0
 19. Andreyev H.J., Norman A.R., Oates J., Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34(4):503–9. DOI: 10.1016/s0959-8049(97)10090-9
 20. Van den Berg M.G., Rasmussen-Conrad E.L., Wei K.H. et al. Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Br J Nutr* 2010;104(6):872–7. DOI: 10.1017/S0007114510001315
 21. Schindler A., Denaro N., Russi E.G. et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96(2):372e84. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.06.005
 22. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Marques Vidal P., Camilo M.E. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005;27(8):659–68. DOI: 10.1002/hed.20221
 23. Nayel H., el-Ghoneimy E., el-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition* 1992;8(1):13–8.
 24. Paccagnella A., Morello M., Da Mosto M.C. et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2010;18(7):837–45. DOI: 10.1007/s00520-009-0717-0
 25. Nugent B., Lewis S., O'Sullivan J.M. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(1):CD007904. DOI: 10.1002/14651858.CD007904.pub3
 26. Arends J., Strasser F., Gonella S. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Practice Guidelines* 2021;6(3):100092.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование, написание текста статьи, формулировка выводов и заключения;

М.Б. Пак: написание текста статьи, редактирование, анализ полученных данных;

Л.Я. Вольф: обзор публикаций по теме статьи, редактирование, анализ полученных данных.

Authors' contribution

A.M. Mudunov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article editing, article writing, formulation of conclusions and conclusions;

M.B. Pak: article editing, editing, analyzing the data obtained;

L.Ya. Wolf: review of publications on the topic of the article, article editing, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Л.Я. Вольф / L.Ya. Wolf: <https://orcid.org/0000-0002-6025-8420>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 30.09.2022. **Принята к публикации:** 03.11.2022.

Article submitted: 30.09.2022. **Accepted for publication:** 03.11.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-95-101



Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальной прогрессии у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения

К.Е. Рощина¹, А.Х. Бекашев^{1,2}, Д.Р. Насхлеташвили¹, Е.А. Москвина¹, И.К. Осин³,
А.Н. Саватеев³, Д.А. Халафян³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

³Центр «Гамма-нож» ФГАН «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, стр. 3

Контакты: Кристина Евгеньевна Рощина Roshhina93@list.ru

Введение. Лечение пациентов с метастазами в головной мозг представляет собой актуальную проблему, которую необходимо рассматривать в рамках комплексного подхода. Внедрение новых методик лекарственной терапии, а также радиотерапии и нейрохирургического лечения позволяет значительно увеличить показатели выживаемости пациентов. Эффективная лекарственная терапия и локальный контроль метастазов в головной мозг имеют первостепенное значение для прогноза общей выживаемости и качества жизни больных.

Цель исследования – изучить факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальной прогрессии (локальные рецидивы, дистантные метастазы) у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после проведения нейрохирургической резекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 114 пациентов с метастатическим поражением головного мозга при раке почки, которым выполнили нейрохирургическую резекцию (НХР) в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Оценивались клинические данные 102 (89,5 %) из 114 пациентов, сведения о выживаемости которых были доступны. Из них 80 (78,4 %) больных умерли, а 22 (21,5 %) находятся под наблюдением. Экстракраниальный статус болезни на момент НХР известен у 82 (71,9 %) пациентов, из них у 45 (54,8 %) пациентов были экстракраниальные метастазы, а у 37 (45,1 %) они отсутствовали. Тотальное удаление метастазов в головном мозге с перифокальной и периваскулярной зонами выполнено 92 (90,1 %) больным, в остальных случаях проведена фрагментарная резекция очага.

Результаты. Медиана общей выживаемости после НХР составила 13,8 мес (95 % доверительный интервал 10,3–18,6). По данным исследования, факторами, влияющими на общую выживаемость пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургической резекции, являлись наличие/отсутствие экстракраниальных метастазов и функциональный статус пациента. Локальные рецидивы в послеоперационной полости после проведения НХР зарегистрированы у 24 (21 %) из 114 больных. Медиана развития локального рецидива не достигнута. Статистически значимым фактором прогноза высокого риска его возникновения в послеоперационной полости было наличие очагов с максимальным диаметром ≥ 2 см. Развитие новых (дистантных) метастазов зарегистрировано у 31 (27,2 %) из 114 пациентов. Медиана выживаемости без дистантного метастазирования у больных с метастазами в головной мозг после НХР не достигнута. Частота дистантных метастазов в сроки 6, 12 и 24 мес составила 15,5; 24,1 и 35,8 % соответственно. По данным многофакторного анализа, факторами, влияющими на развитие дистантных метастазов в головном мозге после проведения НХР, являются множественное метастатическое поражение головного мозга и наличие экстракраниальных метастазов.

Заключение. Нейрохирургическая резекция пациентов с церебральными метастазами рака почки в целом по группе обеспечивает медиану общей выживаемости в 13,8 мес. Предикторами лучшей общей выживаемости являлись отсутствие экстракраниальных метастазов и высокий функциональный статус.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в головной мозг, общая выживаемость, факторы прогноза, локальный рецидив, дистантные метастазы

Для цитирования: Рощина К.Е., Бекашев А.Х., Насхлеташвили Д.Р., Москвина Е.А. и др. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальной прогрессии у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):95–101. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-95-101

Prognostic factors for overall survival and intracranial progression in patients with renal cancer metastasis into the brain after neurosurgical treatment

K.E. Roshchina¹, A.H. Bekyashev^{1,2}, D.R. Naskhletashvili¹, E.A. Moskvina¹, I.K. Osinov³, A.N. Savvateev³, D.A. Khalafyan³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia,

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

³Center "Gamma Knife" of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery; Bld. 3, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Kristina Evgenievna Roshchina Roshchina93@list.ru

Introduction. Treatment of patients with brain metastases is an important problem that should be considered in the framework of combination approach. Introduction of new techniques of drug therapy as well as radiotherapy and neurosurgical treatment allows to significantly increase patient survival. Effective drug therapy and local control of brain metastases are of utmost importance in prediction of overall survival and patient quality of life.

Aim. To investigate the prognostic factors for overall survival and intracranial progression (local recurrences, distant metastases) in patients with brain metastases of renal cancer after neurosurgical resection.

Materials and methods. Retrospective analysis of the treatment results of 114 patients with metastatic brain lesions due to renal cancer who underwent neurosurgical resection (NSR) at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology was performed. Clinical data of 102 (89.5 %) of 114 patients for whom data on survival was available were evaluated. Among them, 80 (78.4 %) of patients died, 22 (21.5 %) are under observation. Extracranial disease status at the time of NSR was known in 82 (71.9 %) patients: 45 (54.8 %) patients had extracranial metastases, and 37 (45.1 %) did not. Total resection of brain metastases with perifocal and perivascular zones was performed in 92 (90.1 %) patients; in other cases, fragmental lesion resection was performed.

Results. Median overall survival after NSR was 13.8 months (95 % confidence interval 10.3–18.6). Per study data, factors affecting overall survival of patients with brain metastases of renal cancer after neurosurgical resection were presence/absence of extracranial metastases and patient's functional status. Local recurrences in the postoperative cavity after NSR were observed in 24 (21 %) of 114 patients. Median time of local recurrence was not achieved. Statistically significant factor of high risk of recurrence in the postoperative cavity was presence of lesions with maximal diameter ≥ 2 cm. Development of new (distant) metastases was observed in 31 (27.2 %) of 114 patients. Median survival without distant metastases in patients with brain metastases after NSR was not achieved. Frequencies of distant metastases at 6, 12 and 24 months were 15.5; 24.1 and 35.8 % respectively. Per multifactor analysis, factors affecting development of distant metastases in the brain after NSR are multiple metastatic brain lesions and presence of extracranial metastases.

Conclusion. Neurosurgical resection in patients with cerebral metastases of renal cancer in the total group leads to median overall survival of 13.8 months. Predictors of better overall survival are absence of extracranial metastases and high functional status.

Keywords: renal cancer, brain metastases, overall survival, prognostic factors, local recurrence, distant metastases

For citation: Roshchina K.E., Bekyashev A.H., Naskhletashvili D.R. et al. Prognostic factors for overall survival and intracranial progression in patients with renal cancer metastasis into the brain after neurosurgical treatment. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(3):95–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-95-101

Введение

Рак почки (РП) встречается у 3–5 % пациентов с солидными злокачественными опухолями [1]. Примерно у 1/3 больных РП на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы. После выполнения радикальной нефрэктомии у 30 % пациентов возникают метастазы, а у 17 % из них – метастазы в головной мозг (ГМ) [2]. У больных РП метастатическое поражение ГМ развивается чаще как метастатическое заболевание, характеризующееся гема-

тогенным путем распространения, что подтверждается частым метастатическим поражением легких [3, 4].

Метастазы в ГМ значительно чаще развиваются в случае метастатического характера онкологического заболевания. Так, метастазирование в ГМ встречается у 1,48 % пациентов с РП без экстракраниальных метастазов и у 10,84 % – с метастатическим РП. Для сравнения: метастазы в ГМ при меланоме развиваются в 28,10 % случаев, при немелкоклеточном раке легких –

в 26,80 %, при мелкоклеточном раке легких — в 23,46 %, при HER2+ раке молочной железы — в 11,45 % [5].

Для лечения пациентов с метастазами РП в ГМ помимо вариантов системного лечения используются стратегии локальной терапии, такие как стереотаксическая радиотерапия, облучение всего головного мозга (ОВГМ) и нейрохирургическая резекция (НХР). Стереотаксическая радиотерапия в режиме радиохирургии или гипофракционирования, а также НХР являются предпочтительными вариантами при единичных метастазах или ограниченном метастатическом поражении ГМ. Однако при наличии множественных метастазов ГМ чаще применяется ОВГМ в самостоятельном варианте или в комбинации со стереотаксической радиотерапией/НХР [6–8].

Несмотря на улучшение результатов лечения пациентов с метастатическим РП, наличие метастазов в ГМ ассоциируется с плохим прогнозом: медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 10 мес [9, 10]. Неблагоприятный прогноз может быть связан с характерной для РП резистентностью к радиотерапии и плохим проникновением через гематоэнцефалический барьер многих противоопухолевых препаратов [11]. У 70–80 % пациентов с метастазами РП в ГМ развиваются симптоматические неврологические нарушения вследствие роста опухолевого очага, перифокального отека или кровоизлияния [12], что обуславливает необходимость проведения НХР для лечения неврологических осложнений [13, 14]. Несмотря на совершенствование локальных и системных методов терапии, оптимальная стратегия лечения пациентов с метастазами в ГМ РП не определена [15, 16]. Во многом это обусловлено тем, что подавляющее большинство рандомизированных контролируемых исследований не включали больных с метастазами РП в ГМ из-за плохого прогноза или сложности оценки эффективности локального лечения. Поэтому в отношении пациентов с метастазами РП в ГМ отсутствуют данные с высоким уровнем доказательности эффективности таргетной и иммунной терапии [17]. В этой статье представлен анализ результатов ретроспективного исследования больных с метастазами РП в ГМ после НХР.

Цель исследования — изучить факторы прогноза ОВ и интракраниальной прогрессии (локальные рецидивы, дистантные метастазы) у пациентов с метастазами РП в ГМ после НХР.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены клинические данные 114 пациентов с метастазами в РП ГМ, которым в Национальном медицинском исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России за период с 1987 по 2021 г. выполнена НХР метастазов в ГМ. Среди них 37 (32,4 %) женщин и 77 (67,5 %) мужчин.

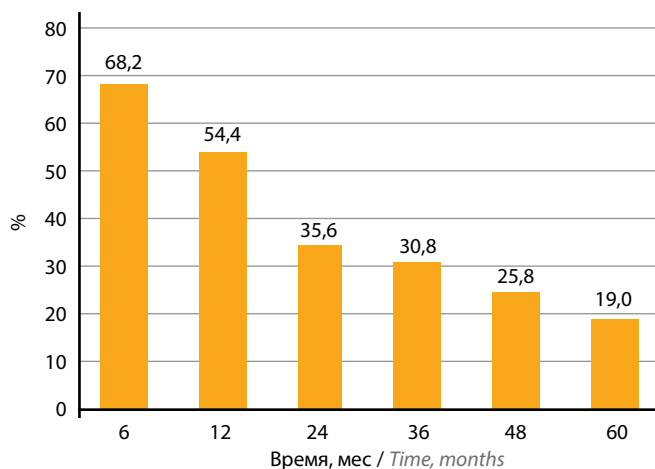
Единичный очаг был диагностирован у 68 (59,6 %) пациентов, 2 метастаза — у 21 (18,4 %), 3 и более метастазов — у 25 (21,9 %). Нейрохирургическая резекция 1, 2 и 3 метастазов в ГМ проведена 93 (81,5 %), 20 (17,5 %) и 1 (0,9 %) больному соответственно. В 81 (71 %) случае выполнена нефрэктомия. По данным гистологического исследования первичного очага у 75 (65,7 %) пациентов был светлоклеточный рак, у 3 (2,6 %) — гипернефроидный, у 1 (0,8 %) — зернистоклеточный, у 1 (0,8 %) — хромофобный. Экстракраниальный статус болезни известен у 82 (80,3 %) больных, из них у 45 (54,8 %) на момент проведения НХР наблюдались экстракраниальные метастазы, а у 37 (45,1 %) они отсутствовали. В 102 (89,4 %) случаях выполнено тотальное удаление метастатического очага в ГМ с перифокальной и периваскулярной зонами (en-block-резекция), а в остальных случаях — фрагментарная резекция очага. По данным гистологического исследования при церебральных метастазах РП глубина опухолевой инвазии составила до 3 мм, а зона патологических сосудов, в которой могли быть опухолевые клетки, — 5 мм, что определило объем хирургической резекции. Всем пациентам на следующие сутки после операции выполнена контрольная компьютерная томография (КТ) ГМ с целью исключения кровоизлияния. В послеоперационном периоде больные получали стероидную терапию. Через 3–4 нед после оперативного вмешательства пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием.

Статистический анализ проведен с использованием метода Каплана–Мейера и регрессии Кокса. Общая выживаемость и интракраниальная прогрессия рассчитывались как интервал времени (мес) от выявления метастазов в ГМ до наступления клинического события (смерти, локального или дистантного рецидива). Статистические различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностической ценности различных клинических факторов в отношении анализируемых клинических событий были использованы однофакторный и многофакторный анализы. Все статистические расчеты выполнены с помощью программы MedCalc.

Результаты

Анализ клинических факторов прогноза общей выживаемости. В анализ ОВ включены клинические данные 102 (89,5 %) из 114 пациентов, сведения о выживаемости которых были доступны. Из них 80 (78,4 %) больных умерли, а 22 (21,5 %) продолжали находиться под наблюдением. Медиана ОВ пациентов после НХР составила 13,8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,29–18,6), ОВ в сроки 12, 24, 36 и 60 мес — 54,4; 35,6; 30,8 и 19 % соответственно (см. рисунок).

Проведен статистический анализ клинических факторов, потенциально влияющих на ОВ (возраст пациентов на момент проведения НХР, пол, наличие



Общая выживаемость пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения

Overall survival of patients with brain metastases of renal cancer after neurosurgical treatment

кровоизлияния в ГМ, функциональный статус (индекс Карновского), количество метастазов в ГМ, наличие/отсутствие экстракраниальных метастазов). По результатам однофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза лучшей выживаемости были высокий функциональный статус (индекс Карновского ≥ 80 %; $p < 0,0001$), ограниченное (≤ 3 очагов) метастатическое поражение ГМ ($p = 0,0244$), отсутствие экстракраниальных метастазов ($p = 0,0004$). Возраст пациентов ($p = 0,1389$), пол ($p = 0,7426$), кровоизлияние в ГМ ($p = 0,7309$), наличие неврологического дефицита ($p = 0,6348$) не являлись статистически значимыми факторами прогноза ОВ (см. таблицу).

По результатам многофакторного анализа (с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса) статистически значимыми факторами прогноза ОВ оказались высокий функциональный статус (индекс Карновского ≥ 80 %; отношение рисков (ОР) 0,1665; 95 % ДИ 0,0867–0,3200; $p < 0,0001$) и отсутствие экстракраниальных метастазов (ОР 0,5084; 95 % ДИ 0,3025–0,8544; $p = 0,0107$). Таким образом, на ОВ пациентов с метастазами РП в ГМ после НХР влияли функциональный статус пациента и наличие/отсутствие экстракраниальных метастазов.

Анализ клинических факторов прогноза локального рецидива в послеоперационной полости. Локальные рецидивы в послеоперационной полости после проведения НХР зарегистрированы у 24 (21 %) из 114 пациентов. Медиана развития локальных рецидивов не достигнута. Частота их возникновения в сроки 6, 12 и 24 мес составила 13,5; 26,3 и 34,2 % соответственно. Оценка прогноза риска развития локального рецидива в послеоперационном ложе проведена с учетом максимального диаметра метастатического очага (< 2 см по сравнению с очагами ≥ 2 см) и наличия в нем кровоизлияния. Результаты однофакторного и многофактор-

ного анализов показали, что статистически значимым фактором прогноза высокого риска развития локального рецидива является присутствие очагов с максимальным диаметром ≥ 2 см (ОР 10,69; $p < 0,0001$). Кровоизлияние в метастатическом очаге не влияло на риск развития локального рецидива после НХР (ОР 1,557; $p = 0,3277$).

Анализ клинических факторов прогноза развития дистантных метастазов после нейрохирургической резекции. Дистантные метастазы развились у 31 (27,2 %) из 114 пациентов. Медиана выживаемости без дистантного метастазирования у больных с метастазами в ГМ после НХР не достигнута. Частота возникновения дистантных метастазов в сроки 6, 12 и 24 мес составила 15,5; 24,1 и 35,8 % соответственно.

Согласно поставленным задачам проведен статистический анализ влияния на развитие дистантного метастазирования следующих клинических факторов: возраста пациентов на момент проведения НХР, пола, функционального статуса пациента (индекс Карновского), наличия кровоизлияния в ГМ, неврологического дефицита, а также количества метастазов в ГМ и наличия/отсутствия экстракраниальных метастазов. По результатам однофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза низкого риска возникновения дистантных метастазов были высокий функциональный статус (индекс Карновского ≥ 80 %; $p = 0,0078$), ограниченное метастатическое поражение ГМ (≤ 3 очагов; $p = 0,0015$) и отсутствие экстракраниальных метастазов ($p = 0,0042$).

Возраст пациентов ($p = 0,7923$), пол ($p = 0,4330$), кровоизлияние в ГМ ($p = 0,3220$) и наличие неврологического дефицита ($p = 0,8642$) не являлись статистически значимыми факторами прогноза дистантного метастазирования. После проведения многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса статистически значимым фактором прогноза высокого риска развития дистантного метастазирования оказалось наличие множественного метастатического поражения ГМ (≥ 4 очагов; ОР 2,2035; $p = 0,05$) и экстракраниальных метастазов (ОР 0,4508; $p = 0,0473$). Таким образом, факторами, влияющими на возникновение дистантных метастазов в ГМ после проведения НХР, являются множественное метастатическое поражение ГМ и наличие экстракраниальных метастазов.

Обсуждение

Пациенты с метастазами РП в ГМ представляют собой сложную группу вследствие гетерогенности клинических характеристик, определяющих большой разброс показателей ОВ. Поэтому для определения оптимального метода лечения таких больных важны прогностические факторы [18].

С целью выявления набора специфических для каждого типа первичной опухоли прогностических

Результаты статистического анализа клинических факторов прогноза общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастазами рака почки в головной мозг

Results of statistical analysis of clinical prognostic factors of overall survival (OS) of patients with brain metastases of renal cancer

Показатель Parameter	12-месячная ОВ, % 12-month OS, %	24-месячная ОВ, % 24-month OS, %	Однофакторный анализ One factor analysis		Многофакторный анализ Multifactor analysis	
			Отношение рисков Hazard ratio	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	<i>p</i>
Возраст: Age: >60 лет (<i>n</i> = 45) >60 years (<i>n</i> = 45) ≤60 лет (<i>n</i> = 57) ≤60 years (<i>n</i> = 57)	52,3 56,1	29,9 40,1	1,4111 реф.	0,1389	—	—
Пол: Sex: мужской (<i>n</i> = 68) male (<i>n</i> = 68) женский (<i>n</i> = 34) female (<i>n</i> = 34)	50,4 62,6	38,6 29,5	0,9236 реф.	0,7426	—	—
Функциональный статус: Functional status: индекс Карновского ≤70 (<i>n</i> = 23) Karnofsky index ≤70 (<i>n</i> = 23) индекс Карновского ≥80 (<i>n</i> = 79) Karnofsky index ≥80 (<i>n</i> = 79)	45,5 69,1	0,0 46,1	34,095 реф.	<0,0001	реф. 0,1665	<0,0001
Количество метастазов в головной мозг, %: Number of brain metastases, %: ≤3 (<i>n</i> = 91) ≥4 (<i>n</i> = 11)	58,0 27,3	39,2 0,0	0,3732 реф.	0,0244	—	—
Кровоизлияние: Hemorrhage: есть (<i>n</i> = 35) present (<i>n</i> = 35) нет (<i>n</i> = 67) absent (<i>n</i> = 67)	48,7 57,5	39,0 31,9	1,0842 реф.	0,7309	—	—
Неврологический дефицит, %: Neurological deficit, %: есть (<i>n</i> = 13) present (<i>n</i> = 13) нет (<i>n</i> = 89) absent (<i>n</i> = 89)	66,7 52,6	41,7 33,3	1,1655 реф.	0,6348	—	—
Экстракраниальная прогрессия, %: Extracranial progression, %: есть (<i>n</i> = 37) present (<i>n</i> = 37) нет (<i>n</i> = 45) absent (<i>n</i> = 45)	47,1 71,9	18,9 56,4	0,3569 реф.	0,0004	реф. 0,5084	0,0107

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые факторы. Реф. — референсные значения.

Note. Statistically significant factors are shown in bold. Ref. — reference values.

факторов ОВ в исследовании P. Sperduto [19] была проведена оценка результатов лечения 4259 пациентов. Разработанная диагноз-адаптированная шкала прогноза больных с метастазами в ГМ показала, что прогностическими факторами ОВ пациентов с метастазами РП в ГМ являются функциональный статус, количество

метастатических очагов, наличие экстракраниальных метастазов и уровень гемоглобина в крови. Однако точность прогноза ОВ была поставлена под сомнение. D. Kondziolka и соавт. [20] проанализировали этот показатель у пациентов с метастазами в ГМ с использованием различных систем прогноза. Было отмечено

значительное отклонение прогнозируемых значений выживаемости от реальных, что подтверждает необходимость поиска оптимального прогностического инструмента. Частично этот факт объясняется тем, что большинство прогностических инструментов имеют некоторые ограничения. Так, рекурсивный парциальный анализ (partitioning analysis, RPA) и диагноз-адаптированная шкала прогноза ОБ (BS-BM) не учитывают количество метастазов в ГМ, являющееся важным фактором прогноза, а шкала Graded Prognostic Assessment (GPA) — различия в морфологических характеристиках первичной опухоли. Диагноспецифическая шкала GPA была разработана для пациентов с метастазами в ГМ из разных первичных опухолей, но локальное лечение анализируемых больных различалось. Им проводили как ОБГМ, так и НХР и радиохирургическое лечение, а также их комбинацию, что затрудняет применение этого прогностического инструмента для определения прогноза ОБ больных с метастазами РП после НХР.

У пациентов с метастазами РП в ГМ отмечаются более низкие показатели ОБ, чем у пациентов только с экстракраниальными метастазами [13, 21]. В данном исследовании проведен анализ прогностических факторов у больных с метастазами РП в ГМ после НХР. Медиана ОБ составила 13,8 мес (от 8,4 до 16,7 мес), что обуславливает необходимость поиска факторов прогноза ОБ. Результаты проведенного анализа показали, что наличие экстракраниальных метастазов и низкий функциональный статус пациентов были независимыми факторами неблагоприятного прогноза ОБ, что согласуется с данными P. Sperduto [19]. Однако в нашем исследовании количество метастазов в ГМ не является таким фактором. Вероятно, такие результаты объясняются тем, что в анализируемой популяции у большинства пациентов (79,5 %) было <2 метастазов в ГМ, а это, скорее всего, нивелирует влияние множественных метастазов в ГМ на показатели ОБ. Интерес представляют данные о том, что фактором неблагоприятного прогноза ОБ является наличие саркоматозного компонента. Он встречается приблизительно

у 6–17 % пациентов с метастазами РП в ГМ. При этом системная противоопухолевая терапия не дает хороших результатов в этой когорте больных [22, 23].

Важным аспектом принятия лечебных решений является оценка риска развития новых (дистантных) метастазов в ГМ после НХР. Результаты анализа пациентов показали, что с высоким риском развития дистантных метастазов после НХР были ассоциированы множественные (≥ 4 очагов) метастазы в ГМ и экстракраниальные метастазы. Наличие этих клинических факторов у пациентов с метастазами РП в ГМ обуславливает необходимость проведения ОБГМ после нейрохирургического лечения.

Заключение

Согласно результатам исследования низкий функциональный статус пациентов и наличие экстракраниальных метастазов являются неблагоприятными факторами прогноза ОБ у пациентов с метастазами РП в ГМ после НХР. Это позволяет выделить популяцию больных, у которых проведение плановой НХР обеспечит увеличение показателей ОБ. Дальнейшее улучшение данных показателей в данной популяции будет связано с совершенствованием лекарственной противоопухолевой терапии и стабилизацией экстракраниальных метастазов. В такой клинической ситуации проведение локального лечения (НХЛ и/или стереотаксическая радиотерапия) как первичных метастазов в ГМ, так и очагов интракраниальной прогрессии обеспечит дальнейшее улучшение показателей ОБ у больных с метастазами РП в ГМ.

Важным аспектом принятия лечебных решений является определение пациентов с высоким риском развития как локальных, так и дистантных метастазов, поскольку это позволит оптимизировать применение различных вариантов послеоперационной радиотерапии. Для улучшения показателей ОБ и качества жизни больных с метастазами РП в ГМ требуется дальнейшее совершенствование инструментов прогноза основных клинических событий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056
2. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of Oncology* 2012;23(4):973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362
3. Wyler L., Napoli C., Ingold B. et al. Brain metastasis in renal cancer patients: metastatic pattern, tumour-associated macrophages and chemokine/chemoreceptor expression. *Br J Cancer* 2014;110(3):686–94. DOI: 10.1038/bjc.2013.755
4. Barnholtz-Sloan J., Sloan A., Davis F. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the metropolitan detroit cancer surveillance system. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2865–72. DOI: 10.1200/jco.2004.12.149
5. Lamba N., Wen P., Aizer A. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro Oncol* 2021;23(9):1447–56. DOI: 10.1093/neuonc/noab101
6. Ramalingam S., George D., Harrison M. How we treat brain metastases in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2018;16(2):110–4.
7. Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М. и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения.

- Русский медицинский журнал 2017;25(16):1181–5.
Banov S.M., Golanov A.V., Zaitsev A.M. et al. Metastatic brain damage, modern standards of treatment. *Russkii medicinskii jurnal = Russian Medical Journal* 2017;25(16):1181–5. (In Russ.).
8. Ветлова Е.Р., Банов С.М., Голанов А.В. Современная стратегия комбинации хирургического и лучевого лечения у пациентов с метастазами в головном мозге. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко 2017;81(6):108–15. DOI: 10.17116/neiro2017816108-115
Vetlova E.R., Banov S.M., Golanov A.V. Modern strategy of combination of surgical and radiation treatment in patients with brain metastases. *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of Neurosurgery named after N.N. Burdenko* 2017;81(6):108–15. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro2017816108-115
9. Бекяшев А.Х., Голанов А.В., Древал О.Н. и др. Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):53–60. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-53-60
Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Dreval O.N. et al. Kidney cancer with brain metastases. Prognostic factors and treatment results. *Opuholi golovy i shei = Tumors of the Head and Neck* 2016;6(3): 53–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-53-60
10. Алексеев Б.Я., Кирсанов О.Н., Калпинский А.С. и др. Хирургическое лечение больных раком почки с метастазами в головном мозге. Вопросы урологии и андрологии 2014;3(2):21–9. Alekseev B.Ya., Kirsanov O.N., Kalpinsky A.S. et al. Surgical treatment of patients with kidney cancer with brain metastases. *Voprosi urologii i andrologii = Questions of Urology and Andrology* 2014;3(2):21–9. (In Russ.).
11. Chevreau C., Ravaud A., Escudier B. et al. A phase II trial of sunitinib in patients with renal cell cancer and untreated brain metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(1):50–4. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.09.008
12. Wroński M., Arbit E., Russo P. et al. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 1996;47(2):187–93. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)80413-0
13. Shuch B., LaRochelle J.C., Klatte T. et al. Brain metastases from renal cell carcinoma: presentation, recurrence and survival. *Cancer* 2008;113:1641–8.
14. Hanzly M., Abbotoy D., Creighton T. et al. Early identification of asymptomatic brain metastases from renal cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2015;32:783–8. DOI:10.1007/s10585-015-9748-8
15. Bates J., Youn P., Peterson C. et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell carcinoma in the targeted therapy era: the University of Rochester experience. *Am J Clin Oncol* 2017;40(5):439–43. DOI: 10.1097/COC.000000000000186
16. Verma J., Jonasch E., Allen P. et al. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36(6):620–4. DOI: 10.1097/COC.0b013e31825d59db
17. Heng D., Choueiri T., Rini B. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014;25(1):149–54. DOI: 10.1093/annonc/mdt492
18. Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и др. Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Опухоли головы и шеи 2017;7(3):19–30. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30.
Banov S.M., Golanov A.V., Ilyalov S.R. et al. Results of radio-surgical and drug treatment of patients with brain metastases. *Opuholi golovy i shei = Tumors of the Head and Neck* 2017;7(3): 19–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30
19. Sperduto P., Chao S., Sneed P. et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):655–61. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
20. Kondziolka D., Parry P., Lunsford L. et al. The accuracy of predicting survival in individual patients with cancer. *J Neurosurg* 2014;120(1):24–30. DOI: 10.3171/2013.9.JNS13788
21. Decker D., Decker V., Herskovic A. et al. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J Clin Oncol* 1984;2(3):169–73. DOI: 10.1200/JCO.1984.2.3.169
Kwak C., Park Y., Jeong C. et al. Sarcomatoid differentiation as a prognostic factor for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2007;95(4):317–23. DOI: 10.1002/jso.20669
22. Mian B., Bhadkamkar N., Slaton J. et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 2002;167(1):65–70.

Вклад авторов:

К.Е. Рощина: написание текста статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
А.Х. Бекяшев, Д.Р. Насхлеташвили, И.К. Осинов, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян: научное редактирование;
Е.А. Москвина: научное консультирование, научное редактирование.

Authors' contribution:

K.E. Roshchina: article writing, data analysis, review of publications on the topic of the article;
A.Kh. Bekyashev, D.R. Naskhletashvili, I.K. Osinov, A.N. Savateev, D.A. Khalafyan: scientific editing;
E.A. Moskvina: scientific consulting, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Е. Рощина / K.E. Roshchina: <https://orcid.org/0000-0002-6792-967X>
А.Х. Бекяшев / A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>
Д.Р. Насхлеташвили / D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>
Е.А. Москвина / E.A. Moskvina: <https://orcid.org/0000-0001-5242-9309>
И.К. Осинов / I.K. Osinov: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>
А.Н. Саватеев / A.N. Savateev: <https://orcid.org/0000-0001-6433-1202>
Д.А. Халафян / D.A. Khalafyan: <https://orcid.org/0000-0001-5261-9014>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 02.06.2022. **Принята к публикации:** 15.07.2022.

Article submitted: 02.06.2022. **Accepted for publication:** 15.07.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-102-113



Особенности эпилептиформной активности у пациентов с диагностированной глиобластомой: от генетических и биохимических механизмов к клиническим аспектам

Е.Е. Тягунова¹, А.С. Захаров², А.И. Глухов^{1,3}, В.З. Доброхотова^{1,4}, Т.И. Шлапакова¹, В.В. Козлов¹, Н.В. Короткова², Т.Е. Тягунова⁵

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

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ООО «Классный доктор»; Россия, 391000 Касимов, ул. Карла Маркса, 15

Контакты: Екатерина Евгеньевна Тягунова katerina.tyagunova@yandex.ru

Введение. Мультиформные глиобластомы (глиомы IV степени) – часто встречающиеся наиболее агрессивные первичные опухоли головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом. Во всех опубликованных ранее статьях об эпилептиформной активности при глиобластомах содержится недостаточно информации о результатах электроэнцефалограмм.

Цель – разностороннее изучение особенностей эпилептиформной активности у пациентов с глиобластомами и разработка плана дальнейшего исследования таких больных.

Материалы и методы. Представлен анализ статей из баз данных Elsevier, Embase, Scopus, The Cochrane Library, Global Health, Российской базы научного цитирования (Russian Science Citation Index, RSCI), поисковых систем Scholar, Google, Web of Science, Pubmed и научной электронной библиотеки CyberLeninka. При отборе материала учитывались системы индексирования журналов и цитируемость, научная новизна исследований, статистическая значимость полученных результатов. Публикации, в которых дублировались данные предыдущих работ или использовались эксперименты на животных, исключались из анализа.

Результаты. В ходе исследования были систематизированы сведения о механизмах патогенеза эпилептиформной активности у пациентов с глиобластомами, предрасполагающих факторах (локализация опухоли в височной, лобной и теменной долях, наличие мутаций в генах *IDH-1* и/или *IDH-2*), особенностях лечения таких больных. Кроме того, предложен оригинальный план сбора данных для проведения клинических исследований, учитывающий недостатки предыдущих работ, что способствует повышению качества интерпретации полученных результатов.

Заключение. Эпилептиформная симптоматика при глиобластомах негативно влияет на качество и продолжительность жизни пациентов. В настоящее время ведутся активные поиски эффективного метода лечения эпилептических припадков у больных глиобластомой. Наиболее действенным оказалось комбинирование темозоломида с вальпроатом и левитирацетамом в связи с хорошими показателями контроля над частотой приступов, низкой токсичностью и фармакодинамическим синергизмом данных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: глиобластома, эпилепсия, реактивные астроциты, изоцитратдегидрогеназа, *IDH-1*, *IDH-2*, анкетирование

Для цитирования: Тягунова Е.Е., Захаров А.С., Глухов А.И. и др. Особенности эпилептиформной активности у пациентов с диагностированной глиобластомой: от генетических и биохимических механизмов к клиническим аспектам. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):102–113. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-102-113

Features of epileptiform activity in patients with diagnosed glioblastoma: from genetic and biochemical mechanisms to clinical aspects

E.E. Tyagunova¹, A.S. Zakharov², A.I. Glukhov^{1,3}, V.Z. Dobrokhotova^{1,4}, T.I. Shlapakova¹, V.V. Kozlov¹, N.V. Korotkova², T.E. Tyagunova⁵

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

³M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵LLC "Klassny Doctor"; 15 Karl Marks St., Kasimov 391000, Russia

Contacts: Ekaterina Evgenievna Tyagunova katerina.tyagunova@yandex.ru

Introduction. Glioblastomas multiforme (grade IV gliomas) are common and the most aggressive primary tumors of the brain with very unfavorable prognosis. In all previously published papers on epileptiform activity in glioblastomas, not enough information on encephalogram results is presented.

Aim. To study the features of epileptiform activity in patients with glioblastomas and development of a plan for further study of these patients.

Materials and methods. An analysis of articles from Elsevier, Embase, Scopus, The Cochrane Library, Global Health, Russian Science Citation Index (RSCI) databases, Scholar, Google, Web of Science, Pubmed search engines and scientific electronic library CyberLeninka was performed. Materials were selected considering journal indexing system and citations, scientific novelty of the studies, statistical significance of the results. Publications repeating data from previous articles or describing animal experiments were excluded from analysis.

Results. During the study, data on mechanisms of epileptiform activity pathogenesis, predisposing factors (tumor location in the temporal, frontal or parietal lobes, *IDH-1* and/or *IDH-2* gene mutations), treatment options in patients with glioblastomas were systemized. Additionally, and original plan of data accumulation for clinical studied taking into account limitations of the previous studies was developed to increase quality of results interpretation.

Conclusion. Epileptiform symptoms in glioblastomas negatively affect patients' quality of life and lifespan. Currently, researchers actively search for an effective method of treatment of epileptic seizures in patients with glioblastomas. The most effective is combination of temozolomide with valproate and levetiracetam due to good control of seizure frequency, low toxicity, and pharmacological synergy between the drugs.

Keywords: glioblastoma, epilepsy, reactive astrocytes, isocitrate dehydrogenase, *IDH-1*, *IDH-2*, questionnaire

For citation: Tyagunova E.E., Zakharov A.S., Glukhov A.I. et al. Features of epileptiform activity in patients with diagnosed glioblastoma: from genetic and biochemical mechanisms to clinical aspects. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(3):102–113. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-102-113

Введение

Мультиформные глиобластомы (глиомы IV степени) — часто встречающиеся наиболее агрессивные первичные опухоли головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом [1, 2]. В зависимости от методов лечения медиана выживаемости пациентов с данной патологией составляет до 18 мес [3]. Обычно у больных с глиобластомами еще до постановки диагноза отмечаются такие симптомы, как судорожные припадки, головные боли, различные когнитивные нарушения, характер которых зависит от размера и локализации опухоли [4, 5].

При этом во всех опубликованных ранее статьях об epileptiformной активности при глиобластомах содержится недостаточно информации о результатах электроэнцефалограмм. Наличие epileptiformной активности оценивалось на основе только субъективных симптомов, к тому же анализировались данные больных старше 50 лет, сведений о пациентах более молодого возраста практически нет. Исследований

с большим объемом выборки, позволяющих достичь статистической значимости полученных данных об epileptических симптомах у пациентов с глиобластомами, также крайне мало [4], что свидетельствует о недостаточной изученности и высокой актуальности данной проблемы.

В связи с вышесказанным **цель работы** — разностороннее изучение особенностей epileptiformной активности у пациентов с глиобластомами и разработка плана дальнейшего исследования таких больных.

Материалы и методы

В целях изучения особенностей epileptiformной активности у пациентов с диагностированными глиобластомами мы проанализировали статьи из баз данных Elsevier, Embase, Scopus, The Cochrane Library, Global Health, Российской базы научного цитирования (Russian Science Citation Index, RSCI), поисковых систем Scholar, Google, Web of Science, Pubmed и научной электронной библиотеки CyberLeninka. Преимущественно

в исследование были включены англоязычные статьи, поэтому использовались следующие ключевые слова и их комбинации: “glioblastoma”, “glioblastoma and epilepsy”, “glioblastoma and meta-analysis”, glioblastoma and epilepsy and meta-analysis”, “glioblastoma and epilepsy and clinical case”, “glioblastoma and electroencephalogram”, “glioblastoma and electroencephalogram and epilepsy”, “glioblastoma and electroencephalogram and clinical case”, “temozolomide and epilepsy”, “temozolomide and seizure”, “temozolomide and anticonvulsants”, “temozolomide and valproate”, “temozolomide and levetiracetam”, “IDH and glioblastoma”, “IDH and glioma”, “hydroxyglutarate and glioblastoma”, “hydroxyglutarate and glioma”, “hydroxyglutarate and programmed death-ligand 1 (PD-L1)”, “IDH and Jumonji C demethylase” и “IDH and O₆-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)”.

Оценка приемлемости используемых источников осуществлялась в несколько этапов, включавших:

- 1) отбор статей на основе заголовков, абстрактных и полнотекстовых статей и их научной новизны;
- 2) анализ системы индексирования журнала, в котором была опубликована статья, и ее цитируемости;
- 3) анализ статистической значимости результатов;
- 4) отбор статей со статистически значимыми данными, а при их недостаточности, отсутствии значений *p* или в случаях ограниченного количества статистических расчетов — статей с объемом выборки, на котором теоретически могла быть достигнута статистическая значимость (в связи с этим исключались исследования с небольшим количеством пациентов в группах);
- 5) исключение исследований, в которых дублировались результаты предыдущих работ, а также исследований, в ходе которых использовались опыты на животных.

Результаты

В настоящее время активно исследуются эпилептиформная активность при различных опухолях головного мозга и взаимосвязь проявлений и локализации опухоли. Изучение глиом I–III степени и мультиформных глиобластом представляет особый интерес, при этом эпилептиформная активность при глиомах этой степени лучше изучена, чем при глиомах IV степени [4, 5]. Согласно результатам исследований, у 20–40 % взрослых пациентов с первичными опухолями головного мозга до обнаружения новообразования наблюдался хотя бы 1 эпилептический приступ, при этом у 20–45 % пациентов с установленной глиобластомой приступы регистрировались и после диагностирования опухоли [4, 5]. При мультиформной глиобластоме эпилептические припадки встречаются в среднем в 25–50 % случаев (по данным крупных популяционных исследованиях — в 25 % случаев) до постановки диагноза и примерно у 20–30 % больных после диагности-

рования опухоли. Следует отметить, что в ходе ретроспективных исследований было выявлено недостаточное наблюдение за приступами у значительной части пациентов (от 9 до 46 %) [6]. При этом нужно учитывать, что эти больные хуже поддаются лечению противосудорожными препаратами в связи с резистентностью к ним, а приступы у них наблюдаются довольно часто: обычно более 1 приступа в месяц [4].

Кроме оценки клинической картины исследовалась также взаимосвязь локализации опухоли и частоты эпилептической симптоматики. Было установлено, что наиболее часто эпилептические проявления наблюдались при поражении:

- височной доли (в 37 % случаев);
- лобной доли (в 31 % случаев);
- теменной доли головного мозга (в 20 % случаев).

Реже эпилептическая симптоматика встречалась при локализации опухоли в затылочной (в 10 % случаев) и островковой (в 2 % случаев) долях головного мозга. Однако следует отметить, что в анализируемых исследованиях базальные ганглии и мозолистое тело в данном контексте не рассматривались [4, 7]. На настоящий момент получены следующие статистически значимые результаты:

- отношение шансов (ОШ) при глиобластоме затылочной области составило 0,43, что свидетельствует о низком риске развития судорог. Хотя статистическая значимость достигнута не была, опухоли височной и затылочной долей были также связаны со снижением риска возникновения судорог. Глиобластомы островковой, теменной и лобной долей, напротив, ассоциированы с повышением такого риска. При этом известно, что опухоли коры головного мозга более эпилептогенны, чем глубже лежащие злокачественные новообразования [8];
- в моделях логистической регрессии более низкий риск эпилептической симптоматики связан с женским полом (ОШ 0,63) и терапией глюкокортикостероидами (ОШ 0,66), что обусловлено уменьшением отека мозга [4, 9]. Однако в исследовании Р. Регисса и соавт. [10] влияния пола на эпилептическую симптоматику выявлено не было;
- терапия темозоломидом увеличивала медиану выживаемости, при этом риск развития эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой снижался на 30 % по сравнению с больными с данной патологией, которые не принимали темозоломид [8];
- анализ с использованием множественной регрессионной модели Кокса показал, что наличие у пациентов с глиобластомой эпилептической симптоматики снижало их выживаемость в 1,2 раза (95 % доверительный интервал 1,0–1,5; $p = 0,02$) [8].

Особенности эпилептиформной активности у пациентов с мультиформными глиобластомами. В настоящее время известно несколько механизмов возникновения

эпилептиформной активности при глиобластомах, в том числе отличающихся от механизмов эпилепсии у пациентов без данной патологии. Условно их можно разделить на 3 типа:

- 1) изменения водно-электролитного баланса;
- 2) изменения, способствующие увеличению концентрации глутамата;
- 3) иммунологические реакции.

К патогенетическим механизмам, связанным с изменением водно-электролитного баланса, относят:

- макро- или микрогеморрагии и отек, увеличивающие содержание железа и снижающие концентрации магния и кальция, что может изменить мембранный потенциал нейронов и вызвать спонтанный эпилептиформный разряд, а также приводящие к повышению экспрессии потенциалзависимых кальциевых и натриевых каналов и рецепторов в опухолевой и перитуморальной тканях головного мозга, что вызывает рецептор-опосредованную $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -зависимую деполяризацию, которая затем — аномальное повышение уровней внутриклеточного Ca^{2+} и активации внутриклеточных биохимических каскадов, способствующих гибели клеток [9];
- увеличение экспрессии аквапорина 4, обнаруженное в опухолевых клетках глиобластомы, также способствующее появлению отеков, а впоследствии и судорог [11, 12];
- защелачивание внутри- и внеклеточной перитуморальной ткани, увеличивающее риск возникновения судорог из-за нарушения поступления K^+ в эти клетки;
- оппортунистические инфекции, возникающие из-за повышения проницаемости капилляров и развития отека [13].

В числе патогенетических изменений, приводящих к увеличению концентрации глутамата:

- дисбаланс между тормозными и возбуждающими нейронными сетями головного мозга;
- повышение экспрессии специфических рецепторов глутамата в неопластических глиальных клетках;
- нарушение транспорта глутамата в неопластических глиальных клетках из-за увеличения экспрессии цистин-глутаматного антипортера (SLC7A11 или xCT) [14, 15], которое приводит к увеличению концентрации внеклеточного глутамата и повышению возбудимости;
- нарушение обратного захвата глутамата из внеклеточного пространства клетками глиомы из-за снижения экспрессии транспортера глутамата 1 (GLT-1; также известен как возбуждающий транспортер аминокислот 2 (EAAT2)) и/или аберрантной локализации GLT-1, в результате чего натрийзависимый обратный захват глутамата опухолевыми клетками снижается [16, 17];

- увеличение экспрессии в перитуморальной ткани потенциалзависимых NKCC1 (Na-K-Cl cotransporter 1) и KCC2 (potassium-chloride transporter 2), приводящее к нарушению гомеостаза Cl и уменьшению ГАМКергической тормозящей активности (ГАМК — γ -аминомасляная кислота) [17, 18];
- сверхэкспрессия гена *BCAT1* в клетках глиобластомы, кодирующего трансаминазу 1 аминокислот с разветвленной цепью [17, 19], которая усиливается при гипоксии опухолевых клеток, начинающейся на расстоянии 150 нм от кровеносного капилляра и сопровождающейся повышением концентрации фактора, индуцируемого гипоксией 1- α (HIF-1 α) [17, 20]. Трансаминаза 1 аминокислот с разветвленной цепью переаминирует α -аминогруппу аминокислот с разветвленной цепью с α -кетоглутаратом, тем самым увеличивая концентрацию глутамата в цитоплазме опухолевых клеток и приводя к последующему увеличению высвобождения глутамата [17, 19], например через цистин-глутаматный антипортер (SLC7A11 или xCT) [14, 15];
- ферментативные изменения, обнаруженные при исследованиях клеточных линий глиобластомы и нарушающие синтез и хранение нейромедиаторов, что приводит к изменениям в передаче сигналов и возбуждении нейронов.

В подтверждение приведенных выше патогенетических изменений, приводящих к увеличению концентрации глутамата, было обнаружено, что в окружающих глиобластома тканях уровни внеклеточного глутамата в 100 раз выше, чем в интактной ткани мозга [21]. Глутамат в синаптической щели может активировать глутаматные рецепторы на самих опухолевых клетках аутокринным способом или на ближайших нейронах и астроцитах паракринным способом [17]. Кроме того, относительно недавно были обнаружены синапсы между нейронами и клетками глиомы, называемые нейроглиомаляльными синапсами [22, 23]. При этом высокая концентрация глутамата стимулирует пролиферацию и инвазию клеток глиомы [24, 25], способствуя увеличению объема опухоли. Концентрация глутамата, превышающая норму, может привести к возникновению эпилептиформных электрических разрядов и эксайтотоксичности (повреждению и гибели нейронов из-за гиперактивации N-метил-D-аспартатных рецепторов и рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (NMDA- и AMPA-рецепторов)) [25, 26].

Как оказалось, это еще не все «сюрпризы» глиобластом: мутации генов изоцитратдегидрогеназы (*IDH*) также вносят большой вклад в развитие и прогрессирование эпилептиформной активности.

Изоцитратдегидрогеназа — фермент, катализирующий окисление изоцитрата до 2-оксоглутарата (α -кетоглутарата) и имеющий 3 изоформы. Изоформа 3 является одним из компонентов цикла Кребса,

расположена в митохондриях и является NAD-зависимой (NAD — никотинамидадениндинуклеотид). Изоформы 1 и 2 являются NADP-зависимыми (NADP — никотинамидадениндинуклеотидфосфат), не задействованы в цикле трикарбоновых кислот и располагаются как в митохондриях, так и в цитоплазме. Изоформы 1 и 2 кодируют гены *IDH-1* (расположен на участке q34 длинного плеча 2-й хромосомы и включает 18 843 нуклеотидные пары) и *IDH-2* (расположен на участке q26.1 длинного плеча 15-й хромосомы и включает 19 424 нуклеотидные пары).

В условиях мутации данных генов, в том числе при глиобlastомах, возникает ситуация, когда 2-оксоглутарат при посредничестве NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфата) восстанавливается под действием изоцитратдегидрогеназы в 2-гидроксиглутарат и накапливается в клетках [27, 28]. Примечательно, что для его утилизации в митохондриях имеется фермент 2-гидроксиглутаратдегидрогеназа [29], однако, видимо, он не способен справиться с резко возрастающей продукцией 2-гидроксиглутарата при мутации *IDH-1* и/или *IDH-2*. 2-гидроксиглутарат выступает как структурный аналог одновременно 2-оксоглутарата и глутамата для зависимых от них белков и одни из них конкурентно ингибирует, а другие, наоборот, активирует.

В связи с этим механизмом мутации *IDH-1* и/или *IDH-2* имеют для организма двойное значение:

1) негативное:

- 2-гидроксиглутарат является онкогенным метаболитом, что связывают с двумя возможными механизмами. Во-первых, он является конкурентным ингибитором 2-оксоглутаратзависимых диоксигеназ, в частности, диоксигеназ семейства TET (ten-eleven-translocation methylcytosine dioxygenase) [30, 31]. Ферменты TET, в свою очередь, превращают метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин [32]. Снижение активности TET ведет к гиперметилированию ДНК и, с одной стороны, к подавлению работы генов-супрессоров опухолей, а с другой — к снижению активности систем репарации ДНК, зависимых от метилированных нуклеотидов (в частности, из-за гиперметилирования система репарации ошибочно спаренных после репликации/рекомбинации нуклеотидов не может различить дочернюю и материнскую цепи ДНК и исправить дочернюю цепь, что ведет к накоплению мутаций). Во-вторых, 2-гидроксиглутарат способен ингибировать гистоновые деметилазы JmJc (Jumonji C demethylase), что приводит к их гиперметилизации и повышению транскрипционной активности рядом расположенных генов (для гистонов H3K4, H3K36, H3K79) или ее снижению (для гистонов H3K9, H3K27, H4K20) [28, 31, 33];

- 2-гидроксиглутарат, накапливающийся в *IDH-1*- и/или *IDH-2*-мутантных клетках в огромных количествах, являясь структурным аналогом глутамата как нейромедиатора, способен активировать глутаматные рецепторы нейронов и клеток глии и даже (в больших концентрациях) NMDA- и AMPA-рецепторы [34]. Их активация вызывает открытие Na- и Ca-каналов, с одной стороны, приводя к деполяризации мембран и возникновению, например, судорог, а с другой — к потенцированию сигнала от EGFR-рецепторов (epidermal growth factor receptors, рецептор эпидермального фактора роста) посредством активации протеинкиназы Akt (протеинкиназы B) и других Ca-зависимых митоген-активируемых протеинкиназ, что обуславливает избыточную пролиферацию *IDH-1* и/или *IDH-2*-мутантных клеток;

- 2-гидроксиглутарат является конкурентным ингибитором трансаминазы аминокислот с разветвленной цепью [35], что делает невозможным образование глутамата из 2-оксоглутарата и нарушает синтез ГАМК. Рецепторы γ -аминомасляной кислоты, сопряженные с хлорными каналами, более не могут вызывать гиперполяризацию клеточных мембран, что в совокупности с описанной выше активацией глутаматных рецепторов приводит к растормаживанию и избыточному возбуждению центральной нервной системы (ЦНС);

2) «позитивное» (взято в кавычки, поскольку 2-гидроксиглутарат является онкогенным метаболитом, но в уже возникших опухолях он ассоциируется с лучшими прогнозом и чувствительностью к терапии по сравнению с опухолями с *IDH* дикого типа):

- способность 2-гидроксиглутарата блокировать трансаминазу аминокислот с разветвленной цепью с дальнейшим снижением уровня глутаминовой кислоты в клетках приводит к снижению синтеза глутатиона — трипептида, задействованного в антиоксидантной системе организма [35]. В связи с этим терапевтические методы, основанные на воздействии на опухоль активных радикалов и реактивных форм кислорода (например, большое их количество образуется в опухоли вследствие радиотерапии), имеют лучший эффект по сравнению с опухолями с *IDH* дикого типа;
- гиперметилирование ДНК из-за воздействия 2-гидроксиглутарата усиливает цитотоксическое действие алкилирующих химиотерапевтических препаратов (например, темозоломида). Кроме того, *IDH-1*- и/или *IDH-2*-мутантные глиобlastомы намного вероятнее будут метилированы по гену *MGMT* (O₆-methylguanine DNA methyltransferase) [36, 37], продукт которого (метилгуанинметилтрансфераза) ограничивает эффективность терапии темозоломидом;

- мутации генов *IDH-1* и *IDH-2* статистически значимо связаны с пониженной экспрессией гена лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) в опухолевых клетках из-за гиперметилизации ДНК [38, 39]. В физиологических условиях PD-L1, связываясь с белком PD-1 на поверхности мембран CD8⁺-лимфоцитов или дендритных антигенпрезентирующих клеток, снижает активность данных клеток и препятствует развитию чрезмерного иммунного ответа. Гиперметилизация гена снижает экспрессию PD-L1, тем самым препятствуя иммуносупрессии и сохраняя цитотоксическую активность лимфоцитов по отношению к опухолевым клеткам. В условиях сниженной продукции PD-L1 не наблюдается статистически значимой разницы между инфильтрацией опухоли CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитами, но количество иммуносупрессирующих CD68⁺- и CD163⁺-клеток моноцитарно-макрофагального ряда было достоверно ниже в *IDH*-мутантных опухолях [39];
- для генотипа *IDH*-мутантных глиобластом, в отличие от *IDH*-нативных, не характерна амплификация гена *EGFR*, из-за чего данные опухолевые клетки пролиферируют менее активно, чем опухолевые клетки «классической» глиобластомы. Однако не стоит забывать о том, что действие рецепторов *EGFR* может потенцироваться под действием 2-гидроксиглутарата, как описано выше [40].

Таким образом, мутации генов *IDH-1* и *IDH-2* в глиобластомах являются факторами, предрасполагающими к развитию эпилепсии. Однако мутантные опухоли лучше поддаются лечению и имеют более благоприятный прогноз по сравнению с глиобластомами с *IDH* дикого типа. Они характерны для пациентов молодого возраста с вторичной глиобластомой, развившейся из опухоли более низкой степени злокачественности (II–III степени по классификации Всемирной организации здравоохранения), уже имевшей мутации генов *IDH* [34, 37, 40].

В последнее десятилетие был сделан ряд открытий, касающихся развития, метаболизма и изменения глиом. Однако взаимодействия опухолевых клеток и микроокружения опухоли плохо изучены и требуют дальнейших исследований [41, 42]. При злокачественных новообразованиях головного мозга клеточные компоненты микроокружения опухоли выполняют несколько функций: либо поддерживают рост опухоли, либо подавляют ее злокачественные свойства [42]. Поэтому фокус нейроонкологических и нейроиммунологических исследований сместился на микроокружение глиом.

Оказалось, что в микроокружении были преимущественно клетки иммунной системы: макрофаги/микроглия (резидентные макрофаги ЦНС) (>95 %) и дендритные клетки (4,5 %) [43–45], которые мигри-

ровали либо из других областей головного мозга, либо из периферической крови.

Однако значительный вклад в суммарное влияние микросреды вносят и реактивные астроциты, хотя их численное представительство гораздо меньше, чем иммунцитов (менее 0,5 %) [46]. Среди них особый интерес представляют субпопуляции реактивных астроцитов A1 и A2. Субпопуляция A1 была впервые описана после воспалительного стимула в ответ на липополисахарид и характеризовалась увеличением экспрессии рецепторов, связанных с презентацией антигена (иррегуляция), активацией комплемента и повышенной нейротоксичностью [42, 47, 48]. Однако недавние исследования показали, что этот подтип астроцитов был опосредован через передачу сигналов микроглией [47, 49], а сами астроциты не реагировали на такие воспалительные раздражители, как липополисахариды [47].

Таким образом, астроцитарная активация в первую очередь вызвана перекрестными взаимодействиями микроглии астроцитов, но воспроизводятся ли эти взаимодействия в микроокружении глиобластомы, в настоящее время не изучено [42]. Также имеются данные о развитии эпилептиформной активности микроокружения глиобластомы при дисфункции микроглии [50]. Еще более необычна популяция альтернативно активированных астроцитов (A2-специфических реактивных астроцитов), возникающая в ишемических условиях и участвующая в образовании рубцов. Также эти астроциты защищают нейроны и синапсы путем высвобождения нейротрофических факторов и тромбоспондинов [47, 48]. A2-реактивные астроциты в опухолевой среде плохо изучены. В. Zhang и соавт. проанализировали опухолевые астроциты у 3 пациентов с глиобластомой и обнаружили сходство с астроцитами из мозга плода, заключающееся в повышенной пролиферации клеток [45]. Считается, что A2-специфические реактивные астроциты, входящие в микроокружение глиобластом, могут активно пролиферировать и образовывать рубцы, обладающие эпилептиформной активностью [42, 45].

Иммунный ответ, связанный с опухолевой тканью, плохо изучен, но известно, что он может приводить к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, которые усиливают возникшую эпилептиформную активность [13].

Лекарственная коррекция эпилептиформной активности у пациентов с глиобластомой. При лечении эпилепсии в целом используют различные препараты:

- блокирующие потенциалзависимые натриевые каналы (фенитоин, карбамазепин, ламотриджин);
- усиливающие тормозные эффекты в ЦНС (повышают эффективность ГАМКергической системы) (барбитураты — фенобарбитал, бензобарбитал, примидон; бензодиазепины — диазепам, клоназепам, лоразепам; средства, влияющие на метаболизм

ГАМК в ЦНС, — вигабатрин, тиагабин, габапентин);

- угнетающие действие возбуждающих аминокислот (фелбамат);
- блокирующие нейрональные низкопороговые кальциевые каналы Т-типа (этосуксимид);
- имеющие смешанный механизм действия (вальпроевая кислота, топирамат);
- механизм действия которых до конца не изучен (леветирацетам, лакосамид).

Однако препаратами выбора у пациентов с глиобластомами и сопутствующей эпилептиформной активностью являются лишь леветирацетам, лакосамид и вальпроевая кислота. При неэффективности монотерапии используется комбинированная терапия леветирацетамом и вальпроевой кислотой или леветирацетамом и лакосамидом [8, 51, 52]. Ламотриджин, перампанел, зонисамид, клобазам препаратами выбора не являются, но тоже могут использоваться [8, 52]. Данный выбор лекарственных средств обусловлен довольно необычными механизмами эпилептиформной активности при диагностированных глиобластомах, что также частично объясняет неудачное лечение эпилептических симптомов у пациентов с глиобластомами большинством используемых в настоящее время противоэпилептических препаратов. Было выявлено еще несколько причин, объясняющих неэффективность и последующее прекращение противоэпилептического лечения больных с глиобластомами, которые не являются общими для других пациентов с эпилепсией. К ним относят:

- последствия фармакокинетических лекарственных взаимодействий;
- сверхэкспрессию белков-переносчиков лекарственных средств в опухолевых клетках головного мозга;
- более высокие частоту и тяжесть побочных эффектов комбинированной терапии по сравнению с монотерапией глиобластом (например, когнитивной дисфункции, нарушения кроветворения, гиперчувствительности кожи) [8, 52].

Вопрос о влиянии темозоломида на эпилептиформную активность был поставлен достаточно давно и в настоящее время весьма хорошо изучен. С большой долей уверенности можно сказать, что этот препарат уменьшает частоту припадков у больных с глиомами I–III степени злокачественности. Исследования в данной области не включают большие выборки пациентов, однако в каждой последующей работе подтверждаются результаты предыдущей и отмечаются статистически значимые различия в контрольной группе и группе больных, получавших темозоломид [53–56]. Можно предположить наличие особого антиконвульсантного действия темозоломида, поскольку у пациентов наблюдалось уменьшение числа эпилептических припадков даже без на-

личия положительной динамики под контролем лучевой диагностики [54].

Иная ситуация наблюдается при применении темозоломида в случае глиобластомы (глиомы IV степени злокачественности). Согласно результатам крупного рандомизированного исследования, проведенного в 2013 г. [57], темозоломид статистически значимо не влияет на частоту возникновения эпилептических приступов у пациентов, по крайней мере, у пожилых. Также недостаточно данных о противоэпилептическом эффекте этого препарата при глиобластомах у пациентов моложе 50 лет. В связи с отсутствием сведений о противоэпилептической эффективности темозоломида у больных с глиобластомами логичным является его комбинированное применение с антиконвульсантами.

Наиболее перспективной в настоящее время является комбинация темозоломида с вальпроевой кислотой и/или леветирацетамом. Такая схема позволяет не только достичь существенных успехов в контроле над частотой эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой (до 70 % случаев), но и увеличить среднюю продолжительность их жизни (до 3 мес и более) [58, 59]. Повышение показателей выживаемости при комбинировании темозоломида с леветирацетамом связывают с увеличением транскрипции генов гистондеацетилазы 1 (HDAC1) и ее лиганда mSin³A, которые собираются в единый комплекс и усиливают активность белка p53 (включая мутантный p53), способны напрямую связываться с промотором гена *MGMT* и подавлять его активность [60, 61]. Аналогичный эффект вальпроевой кислоты при комбинировании с темозоломидом предположительно объясняется ацетилированием гистоновых белков и подавлением экспрессии опухолевых генов, включая *MGMT* [62].

Однако стоит отметить, что комбинации темозоломида с антиконвульсантами необходимо назначать с осторожностью, учитывая возможные межлекарственные взаимодействия и риск развития побочных эффектов со стороны различных органов и систем (особенно печени и почек). Наиболее безопасным считается совместное применение леветирацетама и вальпроевой кислоты. Также отмечается отсутствие влияния темозоломида на концентрацию в крови окскарбазепина и топирамата [63–68].

Обсуждение

В ходе анализа данных различных исследований выявлены маленький объем выборок, использование разных программ сбора материала, имеющих как достоинства, так и недостатки, поэтому Е.Е. Тягуновой была предложена новая анкета (программа сбора данных). На наш взгляд, она более удобна для дальнейшей статистической обработки материала в программах Statistica и IBM SPSS Statistics и учитывает недостатки предыдущих программ.

При проспективном исследовании анкета заполняется пациентом с диагностированной глиобластомой, его родственниками и лечащим врачом для исключения излишней субъективности и потери данных. При ретроспективном исследовании она заполняется в соответствии с данными истории болезни. Если у пациента был рецидив, то анкетирование проводится заново с пометкой о рецидиве и указанием того, был ли больной уже опрошен. Это необходимо для получения наиболее достоверных данных без их дублирования и множественного упоминания в исследовании одного пациента. Описываемая анкета представлена ниже.

Анкета

1. ФИО, код истории болезни.
2. Пол: мужской (1); женский (2).
3. Возраст, лет: 0–25 (1); 26–31 (2); 32–37 (3); 38–43 (4); 44–49 (5); 50–55 (6); 56–61 (7); 62–67 (8); 68–73 (9); 74–79 (10); 80–85 (11); 86–91 (12); 92 и старше (13).

4. Раса (для возможного продолжения исследований по всему миру и изучения влияния расы на прогрессирование эпилептиформной активности у пациентов с глиобластомой): монголоидная (1); европеоидная (2); австралоидная (3); американоидная (4); негроидная (5); латиноамериканцы (4а); не латиноамериканцы (4б).

5. Наличие профессиональных вредностей: нет (0); да (1).

Если Вы ответили «да» на предыдущий вопрос, укажите имеющиеся профессиональные вредности.

6. Данный случай является рецидивом: нет (0); да (1).
7. Если данный случай является рецидивом, был ли данный пациент уже анкетирован в рамках данного исследования: нет (0); да (1).

8. Локализация диагностированной глиобластомы: височная доля (1); лобная (2); теменная (3); затылочная (4); островковая (5); иная локализация (6).

Если глиобластома локализована справа, обозначьте это буквой «а», если слева — буквой «б» (например, «3а»).

В пункте «иная локализация» укажите, где локализуется опухоль.

9. Размер глиобластомы по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (последней МРТ до операции): см³.

10. Симптомы эпилепсии в семейном анамнезе: нет (0); да (1).

11. Лечение противоэпилептическими препаратами до диагностирования глиобластомы: нет (0); да (1).

Если ответ «да», укажите, какие препараты использовались.

12. Лечение противоэпилептическими препаратами после диагностирования глиобластомы: нет (0); да (1).

Если ответ «да», укажите, какие препараты использовались.

13. Частота эпилептических симптомов до оперативного вмешательства по поводу глиобластомы: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

14. Частота эпилептических симптомов после оперативного вмешательства по поводу глиобластомы без последующей терапии темозоломидом, но с противоэпилептическими препаратами: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

15. Частота эпилептических симптомов после оперативного вмешательства по поводу глиобластомы без последующей терапии темозоломидом и противоэпилептическими препаратами: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

16. Частота эпилептических симптомов после оперативного вмешательства по поводу глиобластомы с последующей терапией темозоломидом и противоэпилептическими препаратами: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

17. Частота эпилептических симптомов после оперативного вмешательства по поводу глиобластомы с последующей терапией темозоломидом и без противоэпилептических препаратов: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

18. Наиболее часто эпилептическая симптоматика, имеющаяся у пациента, классифицировалась врачом как: большие судорожные припадки (1); малые судорожные припадки (2); миоклонус-эпилепсия (3); парциальные (фокальные) судорожные припадки (4); эпилептический статус (5); иная форма (6).

Если ответ «иная форма», то укажите, какая.

19. Согласно какой классификации была дифференцирована эпилептическая симптоматика (при использовании классификаций, упоминавшихся только в статьях и других источниках и не входящих в клинические рекомендации Вашей страны, по возможности, дайте, пожалуйста, ссылку на источник): _____.

20. Длительность выживаемости после оперативного вмешательства в месяцах (округлять в большую сторону, т.е. 15 дней и больше = 1 мес).

21. Было ли отменено лечение противоэпилептическими препаратами, если оно применялось (при комбинированной терапии глиобластомы): нет (0); да (1).

Если ответ «да», то почему препарат(ы) был(и) отменен (отменены).

Укажите, пожалуйста, названия используемых препаратов.

22. Отмечалось ли улучшение состояния пациента при использовании противоэпилептических препаратов: нет (0); да (1).

Укажите, пожалуйста, название используемого препарата или названия используемых препаратов.

23. После операции частота эпилептических симптомов по сравнению с периодом до операции: уменьшилась (1); увеличилась (2); не изменилась (3).

24. Результаты Опросника качества жизни EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer; модуль мозга — QLQ-BN20) (для сравнения нашей авторской модели частоты эпилептических симптомов у пациентов с глиобластомой с опросником качества жизни EORTC (модуль QLQ-BN20) и получения более достоверных данных об эпилептической симптоматике у пациентов с глиобластомами).

По сравнению с прошлыми вариантами опросников в нашей анкете:

- ведется комплексный учет и анализ основных данных историй болезней (пол, возраст, расовая принадлежность);
- анализируется взаимосвязь наличия профессиональных вредностей с особенностями локализации глиобластом и их клинической картины;
- вопрос относительно эпилептических припадков сформулирован максимально объективно и конкретно (этот пункт особенно важен, поскольку в аналогичных опросниках результаты анкетирования теряли свою объективность в связи с использованием различных слов («часто», «редко», «не очень часто», «довольно часто» и т.д. [5]), что снижало точность и достоверность полученных данных. Так, если у пациента до диагностирования глиобластомы 1 раз в месяц наблюдались эпилептические припадки (например, генетически обусловленная, наследственная форма эпилепсии), а после ее диагностирования они стали встречаться 1 раз в неделю, то такой пациент,

вероятно, напишет «часто», а больной, у которого эпилептическая симптоматика появилась только после постановки диагноза «глиобластома», может посчитать, что они случаются часто);

- анализируется взаимосвязь размера и локализации глиобластомы с особенностями эпилептической симптоматики;
- исследуются особенности эпилептической симптоматики и применения противоэпилептических препаратов;
- изучается влияние темозоломида на эпилептиформную активность.

При этом важно отметить, что для проанализированных исследований характерна несогласованность классификации эпилептической симптоматики, что сильно искажает полученные ранее результаты и не позволяет их правильно сравнивать и интерпретировать. Этой проблемой заинтересовались не только мы. Е.К. Avila и соавт. [5], А.Т. Berg и соавт. [68] и Н.Г. Wieser и соавт. [69] предложили весьма интересные и полезные, на наш взгляд, классификации эпилептической симптоматики. Вероятно, в дальнейшем комбинированная модель опросника может оказаться весьма эффективной, информативной и достоверной и использоваться в клинических исследованиях эпилептиформной активности у пациентов с глиомами разных стадий.

Заключение

Эпилептиформная симптоматика при глиобластомах негативно влияет на качество и продолжительность жизни пациентов. Патогенез эпилептических припадков при данной патологии сложен и нуждается в подробном изучении, но выявлены предрасполагающие к эпилепсии факторы, например локализация опухоли в височной, лобной или теменной долях мозга и наличие мутации в генах *IDH-1* и/или *IDH-2*. В связи с существенной клинической значимостью эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой мы разработали анкету для больных, которая позволит выработать рациональную терапию и собрать достаточное количество информации для изучения данной патологии.

В настоящее время ведутся активные поиски эффективного метода лечения эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой. Наиболее действенным показало себя комбинирование темозоломида с вальпроатом и левитирацетамом в связи с хорошими показателями контроля над частотой приступов, низкой токсичностью и фармакодинамическим синергизмом данных лекарственных препаратов. Однако даже такие химиотерапевтические опции вызывают определенные вопросы и критику, в связи с чем возможна разработка нового лекарственного средства, например с векторной доставкой наночастицами.

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

- Shlapakova T.I., Tyagunova E.E., Kostin R.K., Danilova D.A. Targeted antitumor drug delivery to glioblastoma multiforme cells. *Russ J Bioorg Chem* 2021;47(2):376–79. DOI: 10.1134/S1068162021020254
- Bogoyavlenskaya T.A., Tyagunova E.E., Kostin R.K. et al. Glioblastoma break-in; try something new. *Int J Cancer Manag* 2021;14(1):e109054. DOI: 10.5812/ijcm.109054
- Шлапакова Т.И., Тягунова Е.Е., Костин Р.К., Данилова Д.А. Адресная доставка противоопухолевых препаратов к клеткам мультиформной глиобластомы. *Биоорганическая химия* 2021;47(3):299–303. DOI: 10.31857/S0132342321020251
- Shlapakova T.I., Tyagunova E.E., Kostin R.K., Danilova D.A. Targeted delivery of antitumor drugs to glioblastoma multiforme cells. *Bioorganicheskaya himiya = Bioorganic Chemistry* 2021;47(3):299–303. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0132342321020251
- Climans S.A., Brandes A.A., Cairncross J.G. et al. Temozolomide and seizure outcomes in a randomized clinical trial of elderly glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2020;149(1):65–71. DOI: 10.1007/s11060-020-03573-x
- Avila E.K., Chamberlain M., Schiff D. et al. Seizure control as a new metric in assessing efficacy of tumor treatment in low-grade glioma trials. *Neuro Oncol* 2017;19(1):12–21. DOI: 10.1093/neuonc/now190
- Perry J.R., Laperriere N., O'Callaghan C.J. et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1027–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977
- Vecht C.J., Kerkhof M., Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist* 2014;19(7):751–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0060
- Bruna J., Miró J., Velasco R. Epilepsy in glioblastoma patients: basic mechanisms and current problems in treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(3):333–44. DOI: 10.1586/ecp.13.12
- Forsgren L., Bucht G., Eriksson S., Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37(3):224–9. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00017.x
- Perucca P., Camfield P., Camfield C. Does gender influence susceptibility and consequences of acquired epilepsies. *Neurobiol Dis* 2014;72(Pt. B):125–30. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.05.016
- Maugeri R., Schiera G., Di Liegro C.M. et al. Aquaporins and brain tumors. *Int J Mol Sci* 2016; 17(7):1029. DOI: 10.3390/ijms17071029
- Wolburg H., Noell S., Fallier-Becker P. et al. The disturbed blood–brain barrier in human glioblastoma. *Mol Asp Med* 2012;33(5–6): 579–89. DOI: 10.1016/j.mam.2012.02.003
- Vecht C., Royer-Perron L., Houillier C., Huberfeld G. Seizures and anticonvulsants in brain tumours: frequency, mechanisms and anti-epileptic management. *Curr Pharm Des* 2017;23(42):6464–87. DOI: 10.2174/1381612823666171027130003
- Yuen T.I., Morokoff A.P., Bjorksten A. et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology* 2012;79(9):883–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3186fa89
- Lo M., Wang Y.-Z., Gout P.W. The x(c)-cystine/glutamate antiporter: a potential target for therapy of cancer and other diseases. *J Cell Physiol* 2008;215(3):593–602. DOI: 10.1002/jcp.21366
- Buccoliero A.M., Caporalini C., Scagnet M. et al. Angiocentric glioma-associated seizures: the possible role of EAT2, pyruvate carboxylase and glutamine synthetase. *Seizure* 2021;86:152–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.02.014
- Lange F., Hörnschemeyer J., Kirschstein T. Glutamatergic mechanisms in glioblastoma and tumor-associated epilepsy. *Cells* 2021;10(5):1226. DOI: 10.3390/cells10051226
- Pallud J., Le Van Quyen M., Bielle F. et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med* 2014;6(244):244ra89. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008065
- Tönjes M., Barbus S., Park Y.J. et al. BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat Med* 2013;19(7):901–8. DOI: 10.1038/nm.3217
- Zhang B., Chen Y., Shi X. et al. Regulation of branched-chain amino acid metabolism by hypoxia-inducible factor in glioblastoma. *Cell Mol Life Sci* 2021;78(1):195–206. DOI: 10.1007/s00018-020-03483-1
- Marcus H.J., Carpenter K.L.H., Price S.J., Hutchinson P.J. *In vivo* assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J Neurooncol* 2010;97(1):11–23. DOI: 10.1007/s11060-009-9990-5
- Venkataramani V., Taney D.I., Strahle C. et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature* 2019;573(7775):532–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1564-x
- Venkatesh H.S., Morishita W., Geraghty A.C. et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature* 2019;573(7775):539–45. DOI: 10.1038/s41586-019-1563-y
- Ishiuchi S., Yoshida Y., Sugawara K. et al. Ca²⁺-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. *J Neurosci* 2007;27(30):7987–8001. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2180-07.2007
- Buckingham S.C., Campbell S.L., Haas B.R. et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med* 2011;17(10):1269–74. DOI: 10.1038/nm.2453
- Intlekofer A.M., Dematteo R.G., Venneti S. et al. Hypoxia induces production of L-2-Hydroxyglutarate. *Cell Metab* 2015;22(2): 304–11. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.06.023
- Madala H.R., Punganuru S.R., Arutla V. et al. Beyond brooding on oncometabolic havoc in IDH-mutant gliomas and AML: current and future therapeutic strategies. *Cancers (Basel)* 2018;10(2):49. DOI: 10.3390/cancers10020049
- Toplak M., Brunner J., Schmidt J., Macheroux P. Biochemical characterization of human D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase and two disease related variants reveals the molecular cause of D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2019;1867(11):140255. DOI: 10.1016/j.bbapap.2019.07.008
- Flavahan W.A., Drier Y., Liao B.B. et al. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature* 2016;529(7584):110–4. DOI: 10.1038/nature16490
- Losman J.A., Kaelin W.G. What a difference a hydroxyl makes: mutant IDH, (R)-2-hydroxyglutarate, and cancer. *Genes Dev* 2013;27(8):836–52. DOI: 10.1101/gad.217406.113
- Rasmussen K.D., Helin K. Role of TET enzymes in DNA methylation, development, and cancer. *Genes Dev* 2016;30(7): 733–50. DOI: 10.1101/gad.276568.115
- Xu W., Yang H., Liu Y. et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell* 2011;19(1):17–30. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.12.014
- Huberfeld G., Vecht C.J. Seizures and gliomas--towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol* 2016;12(4):204–16. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.26
- McBrayer S.K., Mayers J.R., DiNatale G.J. et al. Transaminase inhibition by 2-Hydroxyglutarate impairs glutamate biosynthesis and redox homeostasis in glioma. *Cell* 2018;175(1):101–16.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.038
- Bady P., Sciuscio D., Diserens A.C. et al. MGMT methylation analysis of glioblastoma on the Infinium methylation BeadChip identifies two distinct CpG regions associated with gene silencing and outcome, yielding a prediction model for comparisons across

- datasets, tumor grades, and CIMP-status. *Acta Neuropathol* 2012;124(4):547–60. DOI: 10.1007/s00401-012-1016-2
36. Aldape K., Zadeh G., Mansouri S. et al. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):829–48. DOI: 10.1007/s00401-015-1432-1
37. Berghoff A.S., Kiesel B., Widhalm G. et al. Correlation of immune phenotype with IDH mutation in diffuse glioma. *Neuro Oncol* 2017;19(11):1460–8. DOI: 10.1093/neuonc/nox054
38. Mu L., Long Y., Yang C. et al. The IDH1 Mutation-induced oncometabolite, 2-Hydroxyglutarate, may affect DNA methylation and expression of PD-L1 in gliomas. *Front Mol Neurosci* 2018;11:82. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00082
39. Reuss D.E., Sahm F., Schrimpf D. et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2015;129(1):133–46. DOI: 10.1007/s00401-014-1370-3
40. Kerkhof M., Benit C., Duran-Pena A., Vecht C.J. Seizures in oligodendroglial tumors. *CNS Oncol* 2015;4(5):347–56. DOI: 10.2217/cns.15.29
41. Van Meir E. G., Hadjipanayis C.G., Norden A.D. et al. Exciting new advances in neuro-oncology. *CA Cancer J Clin* 2010;60(3):166–93. DOI: 10.3322/caac.20069
42. Heiland H.D., Ravi V.M., Behringer S.P. et al. Tumor-associated reactive astrocytes aid the evolution of immunosuppressive environment in glioblastoma. *Nat Commun* 2019;10(1):2541. DOI: 10.1038/s41467-019-10493-6
43. Darmanis S., Sloan S.A., Croote D. et al. Single-cell RNA-Seq analysis of infiltrating neoplastic cells at the migrating front of human glioblastoma. *Cell Rep* 2017;21(5):1399–410. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.030
44. Zhang Y., Chen K., Sloan S.A. et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci* 2014;34(36):11929–47. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014
45. Zhang Y., Sloan S.A., Clarke L.E. et al. Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse. *Neuron* 2016;89(1):37–53. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.11.013
46. Liddelow S.A., Barres B.A. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity* 2017;46(6):957–67. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.006
47. Liddelow S.A., Guttenplan K.A., Clarke L.E. et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 2017;541(7638):481–7. DOI: 10.1038/nature21029
48. Zamanian J.L., Xu L., Foo L.C. et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci* 2012;32(18):6391–410. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012
49. Yun S.P., Kam T.-I., Panicker N. et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nat Med* 2018;24(7):931–8. DOI: 10.1038/s41591-018-0051-5
50. Hatcher A., Yu K., Meyer J. et al. Pathogenesis of peritumoral hyperexcitability in an immunocompetent CRISPR-based glioblastoma model. *J Clin Invest* 2020;130(5):2286–300. DOI: 10.1172/JCI133316
51. Lu V.M., Jue T.R., Phan K., McDonald K.L. Quantifying the prognostic significance in glioblastoma of seizure history at initial presentation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;164:75–80. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.11.015
52. Sherman J.H., Moldovan K., Yeoh H. K. et al. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2011;114(6):1617–21. DOI: 10.3171/2010.12.JNS101602
53. Koekkoek J., Dirven L., Reijneveld J.C. et al. Epilepsy in the end of life phase of brain tumor patients: a systematic review. *Neurooncol Pract* 2014;1(3):134–40. DOI: 10.1093/nop/npu018
54. Rudà R., Soffietti R. What is new in the management of epilepsy in gliomas? *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(6):351. DOI: 10.1007/s11940-015-0351-8
55. Haggiagi A., Avila E.K. Seizure response to temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II oligodendroglioma: a single-institution descriptive study. *Neurooncol Pract* 2019;6(3):203–8. DOI: 10.1093/nop/npy029
56. Climans S.A., Brandes A.A., Cairncross J.G. et al. Temozolomide and seizure outcomes in a randomized clinical trial of elderly glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2020;149(1):65–71. DOI: 10.1007/s11060-020-03573-x
57. Kerkhof M., Dielemans J.C., van Breemen M.S. et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2013;15(7):961–7. DOI: 10.1093/neuonc/not057
58. Redjal N., Reinshagen C., Le A. et al. Valproic acid, compared to other antiepileptic drugs, is associated with improved overall and progression-free survival in glioblastoma but worse outcome in grade II/III gliomas treated with temozolomide. *J Neurooncol* 2016;127(3):505–14. DOI: 10.1007/s11060-016-2054-8
59. Bobustuc G.C., Baker C.H., Limaye A. et al. Levetiracetam enhances p53-mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Neuro Oncol* 2010;12(9):917–27. DOI: 10.1093/neuonc/noq044
60. Ni X.R., Guo C.C., Yu Y.J. et al. Combination of levetiracetam and IFN- α increased temozolomide efficacy in MGMT-positive glioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;86(6):773–82. DOI: 10.1007/s00280-020-04169-y
61. Ryu C.H., Yoon W.S., Park K.Y. et al. Valproic acid downregulates the expression of MGMT and sensitizes temozolomide-resistant glioma cells. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:987495. DOI: 10.1155/2012/987495
62. Maschio M., Albani F., Jandolo B. et al. Temozolomide treatment does not affect topiramate and oxcarbazepine plasma concentrations in chronically treated patients with brain tumor-related epilepsy. *J Neurooncol* 2008;90(2):217–21. DOI: 10.1007/s11060-008-9651-0
63. Cardona A.F., Rojas L., Wills B. et al. Efficacy and safety of Levetiracetam vs. other antiepileptic drugs in Hispanic patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2018;136(2):363–71. DOI: 10.1007/s11060-017-2660-0
64. Krauze A.V., Mackey M., Rowe L. et al. Late toxicity in long-term survivors from a phase 2 study of concurrent radiation therapy, temozolomide and valproic acid for newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Pract* 2018;5(4):246–50. DOI: 10.1093/nop/npy009
65. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova, E.E. Reactive Oxygen Species: Participation in Cellular Processes and Progression of Pathology. *Russ J Bioorg Chem* 2020;46(5):657–74. DOI: 10.1134/S1068162020050222
66. Nikolenko V.N., Gridin L.A., Oganessian M.V. et al. The posterior perforated substance: a brain mystery wrapped in an enigma. *Curr Top Med Chem* 2019;19(32):2991–8. DOI: 10.2174/1568026619666191127122452
67. Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. *Биоорганическая химия* 2020;46(5):466–85. DOI: 10.31857/S013234232005022X
68. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova E.E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and the development of pathology. *Bioorganicheskaya himiya = Bioorganic Chemistry* 2020;46(5):466–85. (In Russ.). DOI: 10.31857/S013234232005022X
69. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676–85. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
70. Wieser H.G., Blume W.T., Fish D. et al. ILAE Commission report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001;42(2):282–6.

Вклад авторов

Е.Е. Тягунова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование, разработка программы сбора материала для дальнейших клинических исследований (в том числе и мультицентровых);

А.С. Захаров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;

А.И. Глухов, В.З. Доброхотова, Т.И. Шлапакова, В.В. Козлов, Н.В. Короткова, Т.Е. Тягунова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

E.E. Tyagunova: review of publications on the topic of the article, article writing, editing, developing a program for collecting material for further clinical trials (including multicenter);

A.S. Zakharov: review of publications on the topic of the article, article writing, editing;

A.I. Glukhov, V.Z. Dobrokhotova, T.I. Shlapakova, V.V. Kozlov, N.V. Korotkova, T.E. Tyagunova: review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Е. Тягунова / E.E. Tyagunova: <https://orcid.org/0000-0002-5074-6391>

А.С. Захаров / A.S. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0002-4004-7474>

А.И. Глухов / A.I. Glukhov: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>;

Т.И. Шлапакова / T.I. Shlapakova: <https://orcid.org/0000-0002-4446-1357>

В.В. Козлов / V.V. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

Н.В. Короткова / N.V. Korotkova: <https://orcid.org/0000-0001-7974-2450>

Т.Е. Тягунова / T.E. Tyagunova: <https://orcid.org/0000-0002-3532-430X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.02.2022. **Принята к публикации:** 09.04.2022.

Article submitted: 23.02.2022. **Accepted for publication:** 09.04.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126



Адаптивный иммунный ответ в патогенезе и лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: влияние факторов иммуносупрессии и гендерных особенностей

А.И. Стукань^{1,2}, Р.А. Мурашко^{1,2}, Н.А. Цыган¹, А.Ю. Горяинова^{1,2}, О.Н. Нефёдов^{1,2}, В.А. Порханов¹⁻³

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350029 Краснодар, ул. Российская, 140;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Очевидной тенденцией последнего десятилетия в изучении патогенеза плоскоклеточного рака головы и шеи является осознание значимости нарушений иммунного ответа в развитии этого заболевания. В обзоре представлен анализ различий типа и степени иммуносупрессии, а также ответа на консервативное лечение у больных плоскоклеточным раком головы и шеи в зависимости от влияющего канцерогенного фактора, пола, возраста и сопутствующих заболеваний. В исследованиях показано, что у курящих и злоупотребляющих алкоголем пациентов с данным заболеванием обнаружено увеличение CD8⁺-Т-лимфоцитов и снижение Т-клеток памяти, а в микроокружении опухоли выявлено меньшее количество CD8⁺-Т-лимфоцитов по сравнению с некурящими и непьющими пациентами. Лучший прогноз у больных плоскоклеточным раком головы и шеи, ассоциированным с вирусом папилломы человека, в значительной степени обусловлен наличием антител к Е6 и Е7 этого вируса, Е7-специфичных CD8⁺-Т-лимфоцитов в периферической крови и высоким уровнем опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов. Широко обсуждается вопрос гендерных различий в типе иммунного ответа. Показано, что применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в монорежиме более эффективно в отношении улучшения показателей выживаемости у мужчин, а использование этих препаратов в сочетании с химиотерапией — у женщин. Кроме того, у пожилых онкологических пациентов выявлены многочисленные возраст-ассоциированные повреждения функций Т-лимфоцитов, в том числе снижение количества наивных Т-лимфоцитов из-за возрастной инволюции тимуса и повышение относительного количества клеток памяти и эффекторных клеток.

Ключевые слова: адаптивный иммунный ответ, плоскоклеточный рак головы и шеи, CD4⁺-Т-лимфоциты, CD8⁺-Т-лимфоциты, факторы иммуносупрессии, гендерные различия, статус вируса папилломы человека

Для цитирования: Стукань А.И., Мурашко Р.А., Цыган Н.А. и др. Адаптивный иммунный ответ в патогенезе и лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: влияние факторов иммуносупрессии и гендерных особенностей. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):114–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126

Adaptive immune response in pathogenesis and treatment of head and neck squamous cell carcinoma: the influence of immunosuppression factors and gender

A.I. Stukan^{1,2}, R.A. Murashko^{1,2}, N.A. Tsygan¹, A.Y. Goryainov^{1,2}, O.N. Nefedov^{1,2}, V.A. Porkhanov¹⁻³

¹Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

²Oncology with the course of thoracic surgery of advanced training and professional retraining of specialists department of Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 140 Rossiyskaya St., Krasnodar 350029, Russia;

³S.V. Ochapovsky Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Territory; 167 May 1 St., Krasnodar 350086, Russia

Contacts: Anastasia Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

An obvious trend of the last decade in head and neck squamous cell carcinoma pathogenesis evaluation is awareness of the impact of immune response disorders on disease manifestation. The review presents an analysis of the differences in the type and degree of immunosuppression, as well as treatment response in head and neck squamous cell carcinoma patients in accordance with influencing carcinogenic factor, gender, age of the patient and concomitant diseases. An increase in CD8⁺ T-lymphocytes and a decrease of memory T-cells has been evaluated in smoking and alcohol abusing patients with head and neck squamous cell carcinoma, and a smaller number of CD8⁺ T-lymphocytes were detected in the tumor microenvironment compared to non-smoking and non-drinking patients. Studies have shown that the improved prognosis of patients with human papillomavirus (HPV) – associated head and neck squamous cell carcinoma is largely due to the presence of antibodies against HPV E6 and E7, E7-specific CD8⁺ T lymphocytes in peripheral blood and a high level of tumor-infiltrating T lymphocytes. The issue of gender differences in the type of immune response is widely discussed. It has been shown that the use of immune response checkpoint inhibitors is more effective in improving survival rates in men, and the use of these drugs in combination with chemotherapy is more effective in women. In addition, in elderly cancer patients, numerous age-associated T-lymphocyte's function changes were revealed, including a decrease in the number of naïve T-lymphocytes due to age-related involution of the thymus and an increase in the relative number of memory cells and effector cells. Thus, it is clear that immunosuppression type, as well as treatment response, differ depending on the influencing factor, gender, age of the patient, as well as comorbidities.

Keywords: adaptive immune response, head and neck squamous cell carcinoma, CD4⁺ T-lymphocytes, CD8⁺ T-lymphocytes, immunosuppressive factors, gender differences, human papillomavirus status

For citation: Stukan A.I., Murashko R.A., Tsygan N.A. et al. Adaptive immune response in pathogenesis and treatment of head and neck squamous cell carcinoma: the influence of immunosuppression factors and gender. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):114–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126

Введение

Предрасположенность иммунной системы к формированию иммунологической толерантности в ротовой полости и глотке с преимущественной активацией регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs) играет существенную роль в канцерогенезе этой области. В исследованиях продемонстрированы различия в иммуносупрессивном влиянии клинико-биологических особенностей и факторов канцерогенеза в связи со значимостью специфического адаптивного иммунного ответа в патогенезе плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). При этом тип и степень иммуносупрессии, как и ответ на консервативное лечение, весьма различны в зависимости от влияющего фактора, пола, возраста пациента, а также сопутствующих заболеваний.

Отсутствие значимых достижений в лечении и продлении жизни пациентов с ПРГШ свидетельствует о необходимости поиска эффективных стратегий терапии данной патологии. В связи с биологическими особенностями опухоли и разнородностью клинических исследований очевидно, что персонализированный подход к лечению больных ПРГШ должен учитывать анамнестический анализ всех факторов иммуносупрессии, а также целый спектр лабораторных показателей для формирования иммунологического и биологического портретов опухоли.

Иммунологическая толерантность как основа функционирования иммунной системы ротовой полости и глотки

Для реализации иммунных реакций в слизистой оболочке ротовой полости и глотки существуют индук-

тивные и эффекторные участки. Индуктивные участки включают лимфоидные фолликулы, которые активируются при стимуляции антигеном, в то время как эффекторные области характеризуются миграцией активированных лимфоцитов для осуществления иммунного ответа. Индуктивными очагами являются скопления лимфоидной ткани слизистой оболочки и лимфатические узлы, а эффекторные участки включают эпителий, собственную пластинку и слюнные железы [1].

Лимфоидная ткань слизистой оболочки относится к истинно вторичным лимфоидным органам (secondary lymphoid organs, SLO), которые образуют MALT-систему (MALT – mucosa-associated lymphoid tissue, мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань), включающую небные, глоточную, трубные и язычную миндалины. Они формируются во время эмбриогенеза при отсутствии антигенной стимуляции. Эктопические третичные лимфоидные органы (tertiary lymphoid structures, TLO) образуются после рождения в местах инфицирования или воспаления и включают единичные фолликулы слизистой оболочки. Несмотря на разнородность происхождения, вторичные и третичные лимфоидные органы имеют схожую структуру, предназначенную для реализации индуктивной иммунной функции. Однако имеются различия в триггерах, запускающих иммунный ответ [2].

Каждый лимфоидный орган обладает механизмом рекрутирования лейкоцитов крови, привлечения лимфоцитов и миелоидных клеток для реализации клеточных взаимодействий, распознавания антигенов из окружающей ткани или с поверхности эпителия слизистой оболочки. Также существуют механизмы транслокации

активированных эффекторных лимфоцитов обратно в слизистую оболочку, где они элиминируют патогены или трансформируются в клетки памяти. Эпителий слизистой ротовой полости и глотки принимает активное участие в функционировании иммунной системы, непосредственно контактируя со множеством антигенов. Кроме этого, он модулирует иммунный ответ, секретируя растворимые факторы, такие как цитокины, простагландины и кинуренины, экспрессирует рецепторы TLR2, TLR3, TLR4, NOD1 и NOD2, а также инфламмасому NLRP3, которые обеспечивают прямое

взаимодействие с другими иммунными клетками. Резидентные дендритные клетки (ДК) способны захватывать антигены и мигрировать во вторичные лимфоидные ткани, включая миндалины и проксимальные лимфатические узлы, где осуществляется иммунный ответ [1] (рис. 1).

В индуктивных участках после активации Т-клеточных рецепторов наивные Т-лимфоциты дифференцируются в разные популяции CD4⁺Т-лимфоцитов под воздействием цитокинов, приобретая воспалительный или регуляторный фенотип. Выделено несколько

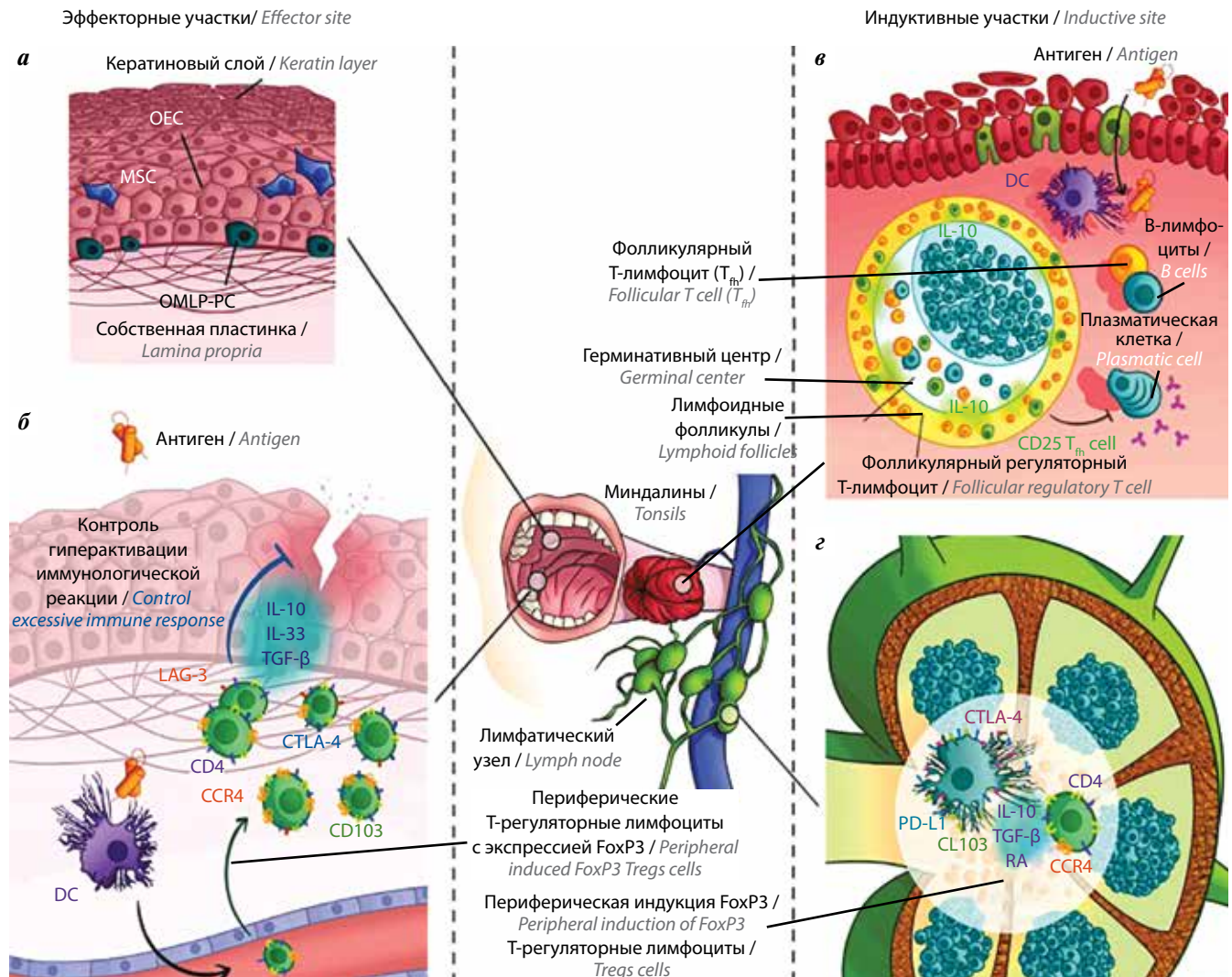


Рис. 1. Слизистая оболочка полости рта и связанные с ней лимфоидные структуры. Эффекторные участки: а — многослойный плоский эпителий в области, связанной с жеванием и покрытый кератиновым слоем; б — тонкая выстилающая слизистая оболочка без кератинового слоя. Индуктивные участки: в — миндалины; г — проксимальные лимфатические узлы. OEC — эпителиальные клетки полости рта; OMLP-PC — клетки-предшественники собственной пластинки слизистой оболочки полости рта; MSC — мезенхимальные стволовые клетки; DC — дендритные клетки; IL-10 — интерлейкин 10; IL-33 — интерлейкин 33; TGF-β — трансформирующий фактор роста β; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; CTLA-4 — протеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4; CCR4 — C-C рецептор хемокина 4; RA — ретиноевая кислота

Fig. 1. Oral mucosa and associated lymphoid structures. Effector areas: a — multilayered squamous epithelium in the chewing-associated area covered by keratin layer; b — thin lining without keratin layer. Induction areas: в — tonsils; г — proximal lymph nodes. OEC — oral epithelial cells; OMLP-PC — oral mucosal lamina propria-progenitor cells; MSC — mesenchymal stem cell; DC — dendritic cells; IL-10 — interleukin 10; IL-33 — interleukin 33; TGF-β — transforming growth factor β; PD-L1 — programmed death-ligand 1; CTLA-4 — cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CCR4 — C-C chemokine receptor type 4; RA — retinoic acid

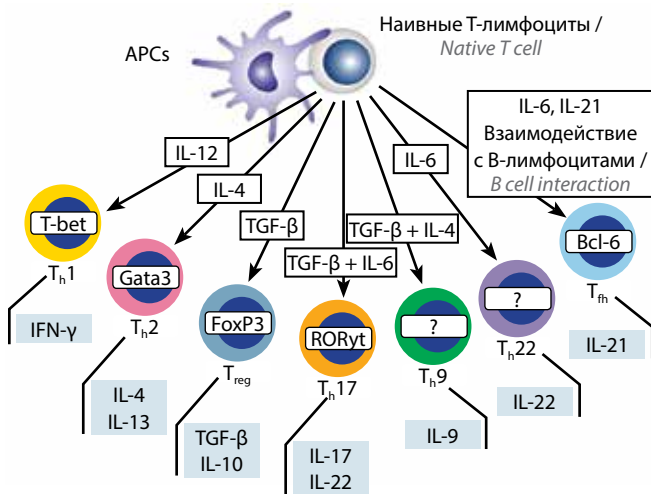


Рис. 2. Факторы, влияющие на субпопуляционный состав $CD4^+$ -Т-хелперных лимфоцитов, и цитокины, секретируемые Т-хелперами. *Naïve T cell* – наивные Т-лимфоциты; *APCs* – антигенпрезентирующие клетки; *IL-4* – интерлейкин 4; *IL-6* – интерлейкин 6; *IL-9* – интерлейкин 9; *IL-12* – интерлейкин 12; *IL-21* – интерлейкин 21; *IL-22* – интерлейкин 22; *TGF-β* – трансформирующий фактор роста β; *Th1* – Т-хелперы 1-го типа; *Th2* – Т-хелперы 2-го типа; *Th17* – Т-хелперы 17-го типа; *Th9* – Т-хелперы 9-го типа; *Th22* – Т-хелперы 22-го типа; *Tfh* – Т-хелперные фолликулярные лимфоциты; *IFN-γ* – интерферон γ; *T-bet* – транскрипционный фактор, экспрессированный на поверхности Т-хелперов 1-го типа

Fig. 2. Factors affecting subpopulation structure of $CD4^+$ -T helpers and cytokines produced by T helpers. *APCs* – antigen-presenting cells; *IL-4* – interleukin 4; *IL-6* – interleukin 6; *IL-9* – interleukin 9; *IL-12* – interleukin 12; *IL-21* – interleukin 21; *IL-22* – interleukin 22; *TGF-β* – transforming growth factor β; *Th1* – type 1 T helpers; *Th2* – type 2 T helpers; *Th17* – type 17 T helpers; *Th9* – type 9 T helpers; *Th22* – type 22 T helpers; *Tfh* – T follicular helper cells; *IFN-γ* – interferon γ; *T-bet* – transcription factor expressed on the surface of type 1 T helpers

типов $CD4^+$ -Т-хелперных лимфоцитов ($Th1$, $Th2$, $Th17$, $Th22$, $Th9$, Tfh), характеризующихся разным цитокиновым профилем (рис. 2).

$Th1$ дифференцируются под влиянием выработки макрофагами, ДК, естественными киллерами (НК-клетками) цитокинов – интерлейкина 12 ($IL-12$) и интерферона γ ($IFN-γ$). Интерферон γ является основным эффекторным цитокином клеток $Th1$, который функционирует для привлечения нейтрофилов, распознавания антигенов и фагоцитоза внутриклеточных микробов. Цитокины $Th1$ также стимулируют цитотоксические реакции лимфоцитов и НК-клеток, которые имеют решающее значение для клеточно-опосредованных иммунных реакций при вирусных инфекциях и опухолевом иммунитете.

Дифференцировка $Th2$ инициируется передачей сигналов Т-клеточного рецептора (TCR) и интерлейкина 4 ($IL-4$). Цитокины $Th2$ рекрутируют тучные клетки и базофилы, лейкоциты и активируют макрофаги путем секреции $IL-4$ и интерлейкина 13 ($IL-13$) [3]. В связи с постоянной стимуляцией лимфоидной ткани ротовой полости антигенами внешней среды без ин-

дукции воспалительных реакций основным типом иммунного ответа в этой области является иммунологическая толерантность. Как правило, именно Tregs считаются ключевым фактором толерантности. При этом пристальное внимание уделено $CD4^+$ -Т-лимфоцитам, экспрессирующим $CD25$ и транскрипционный фактор FoxP3 [4].

Tregs секретируют цитокины интерлейкин 10 ($IL-10$), трансформирующий фактор роста β ($TGF-β$) и интерлейкин 3 ($IL-3$), способствуя ингибированию синтеза и секреции провоспалительных факторов, подавляя экспрессию главного комплекса гистосовместимости класса II (major histocompatibility complex, МНС–II), костимулирующих молекул и пролиферацию Т-лимфоцитов [1]. Кроме того, Tregs способны модулировать функцию ДК посредством экспрессии антигена цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), которые связываются с $CD80/CD86$, конкурируя за костимуляцию $CD28$ или мембранного белка гена 3 активации лимфоцитов (LAG 3/ $CD223$). При его связывании с МНС–II нарушается функция презентации антигена [1]. Клетки $FoxP3^+$ -Treg могут образовываться в тимусе (tTregs) или натуральные Tregs (nTregs) или периферических тканях (периферические Tregs (pTregs)). Также под воздействием $TGF-β$ образуются индуцируемые Tregs (iTregs). Клетки tTreg распознают собственные антигены и предотвращают аутоиммунные реакции [5]. Различить pTregs и tTregs довольно сложно, однако маркер активации Neuropilin-1 (Nrp-1) более характерен для tTregs и в меньшем количестве экспрессирован на Treg ротовой полости [6, 7]. Это свидетельствует о периферическом происхождении $CD103^+FoxP3^+$ -Tregs ротовой полости.

Tregs контролируют иммунный ответ эффекторных и индуктивных участков. $FoxP3^+$ -Tregs активируются в лимфоидных структурах и рекрутируются при воспалении сигнальным механизмом $CCL22-CCR4$, ослабляя иммунный ответ в эпителии [8, 9]. Tregs регулируют выработку антител во вторичных лимфоидных структурах (индуктивных участках), стимулируемых $BCL6^+$ -Т-хелперными фолликулярными лимфоцитами (Tfh). Эти лимфоциты взаимодействуют с В-лимфоцитами на границах между зонами Т-клеток и В-клеточными фолликулами, способствуя их дифференцировке в долгоживущие плазматические клетки и В-лимфоциты памяти в герминативных центрах лимфоидной ткани [1]. Однако этот процесс регулируется Т-регуляторными фолликулярными клетками, включающими $FoxP3^+$ - и $CD25^+$ -tTregs и pTregs. Т-регуляторные фолликулярные клетки влияют на пролиферацию и секрецию цитокинов Tfh , тем самым модифицируя гуморальные ответы на разных уровнях (размер герминативного центра, отбор антигенспецифических клонов В-клеток, модуляция переключения классов и созревания аффинности) [10].

Таким образом, Tregs играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и контроле иммунных реакций в слизистой оболочке полости рта и ассоциированной лимфоидной ткани. Их функционирование зависит от ДК, которые представляют собой весьма гетерогенную популяцию. Дендритные клетки находятся в состоянии покоя в периферических и лимфоидных тканях, выступая в качестве сигнальных клеток иммунной системы. В слизистой оболочке полости рта у человека имеются 2 типа ДК: ДК, экспрессирующие лангерин (CD207) (клетки Лангерганса), находящиеся между эпителиальными клетками, и конвенциональные ДК, располагающиеся вблизи собственной пластинки. Основная популяция ДК слизистой оболочки представлена CD11b- и CD103⁺-ДК. Происхождение резидентных ДК неизвестно, однако некоторые из них могут дифференцироваться в костном мозге из незрелых миелоидных клеток (IMCs). Эти клетки и миелоидные клетки-предшественники составляют уникальную популяцию, известную как миелоидные клетки-супрессоры (MDSCs), и обладают выраженным иммуномодулирующим потенциалом при воспалительных/инфекционных процессах [1]. Миелоидные клетки-супрессоры наиболее изучены при плоскоклеточном раке полости рта, поскольку они способствуют росту опухолевых клеток и уклонению от иммунного ответа [11–13]. Также MDSCs способны к дифференцировке в резидентные макрофаги, которые дифференцируются в провоспалительные макрофаги 1-го (M1) и 2-го (M2) типов [3]. Различия между макрофагами и ДК не окончательно установлены и являются весьма дискуссионными [1, 14]. Дендритные клетки служат связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, презентуя антигены и вызывая антигенспецифические иммунные ответы. Однако в слизистой оболочке полости рта ДК имеют тенденцию к толерогенности ввиду незрелого или полужрелого фенотипа со слабой экспрессией костимуляторов (CD80, CD83, CD86) и молекул МНС–II, высвобождая противовоспалительные цитокины (IL-10 или TGF- β). Также эти клетки экспрессируют ингибирующие молекулы PD-L1, PD-L2 (лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 2) или CTLA-4 [1].

Реакция иммунной системы на опухолевую клетку заключается в иммуноредактировании, при котором для клинической манифестации заболевания обязательными этапами являются фазы элиминации, равновесия и ускользания. Иммуноредактирование характеризуется изменением иммуногенности опухоли в связи с противоопухолевым ответом иммунной системы, итогом которого служит появление иммунорезистентной опухолевой клетки. В 1-й фазе — элиминации — происходит активация врожденного и адаптивного иммунных ответов против опухолевой клетки. Результатом 2-й фазы — достижения равновесия — является

приобретение опухолевой клеткой неиммуногенного фенотипа после ускользания от иммунного ответа. В этой фазе специфические Т-лимфоциты и цитокины селективно воздействуют на опухолевые клетки, которые генетически нестабильны и быстро мутируют. После этого резистентные к элиминации опухолевые клетки переходят в 3-ю фазу — ускользание, в течение которой осуществляются неконтролируемый рост и экспансия тканей [15].

Формирование иммунного ответа в 1-й фазе — элиминации — включает активацию врожденного иммунного ответа, активацию специфических противоопухолевых Т-лимфоцитов и гибель опухолевой клетки под влиянием Т-лимфоцитов. Для активации иммунной системы необходимо прямое взаимодействие иммунных клеток и опухолеассоциированных антигенов (ОААГ), которые являются продуктами мутировавших генов, aberrантно экспрессируемых нормальных генов или вирусными белками. Взаимодействие ОААГ и иммунных клеток, их представление антигенпрезентирующей клеткой инициирует приобретение специфического фенотипа наивными CD8⁺-Т-лимфоцитами в отношении конкретных ОААГ [16–18]. Третья фаза — ускользание — включает миграцию цитотоксических Т-лимфоцитов к опухоли и атаку опухолевой клетки. В этом процессе значимую роль играет микроокружение опухоли в связи с его возможным ингибирующим действием на эффекторные CD8⁺-Т-лимфоциты [19, 20]. Нарушение иммунного ответа связано с подавлением активности эффекторных CD8⁺-Т-лимфоцитов цитокинами или взаимодействием с другими клетками иммунной системы, в частности Tregs, экспрессирующими CTLA-4, CD25 и FoxP3 [21]. При онкологическом процессе наблюдается увеличение как циркулирующих, так и опухоль-инфильтрирующих Tregs [22, 23]. Их привлечению в микроокружение опухоли из периферического кровообращения способствует взаимодействие CCR4 с его лигандом CCL22, который секретируют опухолевые клетки. Tregs в опухоли претерпевают изменение до активного иммуносупрессивного фенотипа под влиянием цитокинов TGF- β , IL-35 и IL-10, ослабляя опосредованный CD8⁺-Т-лимфоцитами иммунный ответ за счет прямого воздействия экспрессируемых белков (CTLA-4, TIM-3, CD39 и CD73). CTLA-4 способен связывать костимулирующую молекулу B7 на антигенпрезентирующих клетках, предотвращая их взаимодействие с CD28 на клеточной поверхности CD8⁺-Т-лимфоцитов. В результате Т-лимфоциты не активируются под влиянием антигенпрезентирующих клеток, что приводит к значительному снижению их пролиферации [21].

TIM-3 был впервые идентифицирован как основной фактор аутоиммунных заболеваний, экспрессируемый Tregs. Этот белок играет ключевую роль в ингибировании ответа Th1 и экспрессии фактора некроза

опухоли α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) и IFN- γ . Показано, что Tregs, экспрессирующие TIM-3, обладают более высокой иммуносупрессивной способностью из-за повышенной продукции ими IL-10 и других супрессорных молекул [24, 25]. Стимуляция TIM-3 на клеточной мембране Tregs может происходить при взаимодействии с галектином-9 на поверхности опухолевых клеток. Также в опухолевой клетке подавляется синтез молекул гистосовместимости — человеческого лейкоцитарного антигена класса I (class I human leukocyte antigen, HLA I), необходимых для презентации антигена и выработки цитокинов, влияющих на функцию CD8⁺-Т-лимфоцитов [21].

Факторы риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи с позиции супрессивного влияния на системный и локальный иммунный ответ

Хроническое воздействие сигаретного дыма, в состав которого входят канцерогены (метилхолантрен, бензо- α -пирены, акролеин и др.), токсины (окись углерода, аммиак, ацетон, никотин, гидрохинон), химически активные твердые вещества и окислители (супероксид, перекись водорода, оксиды азота), связано с изменением гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа. Влияние сигаретного дыма на иммунную систему многообразно и носит двойственный характер: провоспалительный и иммуносупрессивный.

Дым сигарет приводит к выработке провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), приводя к накоплению иммунных клеток в слизистой оболочке дыхательных путей. Однако результаты многих исследований *in vitro* свидетельствуют об иммуносупрессивных свойствах сигаретного дыма. Так, показано, что никотин снижает продукцию IL-6, IL-8 и IL-10. Один из потенциальных никотин-индуцированных иммуносупрессивных путей связан с активацией никотинового ацетилхолинового рецептора $\alpha 7$ на макрофагах, Т- и В-лимфоцитах, что подавляет ответы Th1 и Th17 со сдвигом в сторону Th2-опосредованной иммунной реакции. Также вдыхание акролеина способствует реакциям гиперчувствительности дыхательных путей и накоплению в них нейтрофилов, что вызывает иммунную толерантность [26].

Данные о влиянии сигаретного дыма на иммунологические изменения в периферической крови пациентов с ПРГШ ограничены. В исследование С. Idel и соавт. включены 64 больных с данной патологией, которые были разделены на 3 группы: некурящих, бывших курильщиков и активных курильщиков, а также на непьющих и злоупотребляющих алкоголем и на 2 возрастные группы (моложе 65 лет и старше 65 лет). Установлена гетерогенность типов моноцитов у больных

ПРГШ по сравнению со здоровыми донорами, однако не выявлена гетерогенность типов моноцитов в зависимости от курения, употребления алкоголя или возраста. Кроме того, различия экспрессии PD-L1 на моноцитах не связаны с курением и приемом алкоголя, а снижение уровня экспрессии моноцитарного PD-L1 наблюдалось у больных ПРГШ старше 65 лет по сравнению с более молодой когортой. Это можно объяснить нарушением активации моноцитарного ядерного фактора транскрипции NF- κ B у пожилых людей [27].

Предполагается, что рецептор хемокина CX3CR1 (C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1, CX3CR1) играет большую роль в противоопухолевом иммунном ответе путем рекрутирования и активации эффекторных Т-лимфоцитов [28]. Показано значительное снижение содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов, сопровождающееся повышенным уровнем CD4⁺-Т-клеток памяти у пациентов с ПРГШ. Между подгруппами пациентов, разделенных по принципу курения и употребления алкоголя, не было обнаружено существенных различий. Однако у активно курящих и злоупотребляющих алкоголем больных ПРГШ обнаружено увеличение CD8⁺-Т-лимфоцитов и снижение CD8⁺-Т-клеток памяти по сравнению с некурящими/непьющими пациентами [29]. Однако при этом в микроокружении опухоли выявлено меньшее количество CD8⁺-Т-лимфоцитов, что предполагает перераспределительный характер повышения циркулирующих CD8⁺-Т-лимфоцитов. Кроме того, вероятнее всего, курение и злоупотребление алкоголем синергично повышают риск развития ПРГШ из-за действия этанола — растворителя канцерогенов сигаретного дыма. При проведении лучевой терапии курение связано с неблагоприятными исходами у больных ПРГШ в связи с высоким уровнем карбоксигемоглобина в крови, что приводит к снижению оксигенации опухоли. Выявлено уменьшение доли CD4⁺-Т-лимфоцитов, сопровождающееся повышением уровня CD4⁺-Т-клеток памяти, особенно у пожилых пациентов с данной патологией ввиду возрастного снижения функции тимуса. У здоровых людей при активации Т-клетки памяти быстро превращаются в эффекторные Т-лимфоциты [26]. Аналогичный переход от наивных к эффекторным Т-клеткам памяти наблюдается у пациентов с раком ротоглотки, независимо от ВПЧ-статуса [30, 31]. Также показано снижение экспрессии иммуносупрессивных маркеров CD73 и CCR7 на периферических Т-лимфоцитах у здоровых добровольцев, а также у пожилых онкологических пациентов [32].

В исследовании А. Desrichard и соавт. выявлена схожесть ПРГШ и плоскоклеточного рака легкого по профилю иммунной инфильтрации, цитолитической активности и активации сигнального пути IFN- γ . Анализ экспрессии генов продемонстрировал иммуносупрессию у курящих больных ПРГШ в связи с низкой экспрессией MHC-II, Т-клеточных рецепторов,

иммунорегуляторных молекул и цитокинов. Пациенты, не отказавшиеся от курения, имели самое низкое количество иммунных клеток по сравнению с бывшими курильщиками и никогда не курившими больными [33]. С учетом отсутствия различий в профилях мутаций в зависимости от статуса курения такое различие может быть обусловлено экспрессией генов или синтеза белков из-за недавней экспозиции сигаретного дыма. Кроме того, активность сигнальных путей интерферона α и IFN- γ была снижена у пациентов, не отказавшихся от курения по сравнению с теми, кто никогда не курил или бросил курить.

Анализ профилей хемокинов у курящих пациентов показал снижение экспрессии CXCL9, CXCL10 и CXCL11, регуляторов иммунной миграции, дифференцировки и активации клеток за счет привлечения цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток в ответ на экспрессию IFN- γ . У активных курильщиков выявлено меньшее количество PD-L1-позитивных клеток в опухоли по сравнению с никогда не курившими и теми, кто бросил курить, что объясняет низкую частоту ответа на анти-PD-1-терапию по сравнению с некурящими больными ПРГШ. На мышиной модели ПРГШ показано снижение эффективности анти-PD-1-терапии при блокировании CXCR3, что демонстрирует важную роль хоминг-эффекта Т-лимфоцитов при взаимодействии CXCL9, -10, -11 и CXCR3. Таким образом, активное курение при ПРГШ может иметь существенное иммуносупрессивное значение за счет подавления хемотаксиса Т-лимфоцитов и уменьшения эффективности анти-PD-1-терапии [26, 34].

Особенности иммунного ответа при ассоциации плоскоклеточного рака головы и шеи с вирусом папилломы человека

При ВПЧ-позитивном ПРГШ описано несколько механизмов уклонения от иммунологического надзора. Однако, вероятно, благоприятный прогноз рака, ассоциированного с ВПЧ, связан с эффективным противовирусным иммунным ответом и выраженной инфильтрацией опухоли лимфоцитами [35]. В исследованиях показана значимая роль гуморального адаптивного иммунного ответа, в частности плазматических клеток, ввиду выработки противовирусных антител. Наличие антител к ВПЧ, по-видимому, является потенциальным прогностическим и диагностическим маркером ВПЧ-ассоциированного ПРГШ. Е.М. Smith и соавт. обнаружили, что у 67 % больных ВПЧ-позитивным раком отмечалось наличие антител к Е6 и/или Е7 [36]. Показано, что антитела к Е6 ВПЧ 16-го типа на момент постановки диагноза присутствуют у подавляющего большинства пациентов с ВПЧ-ассоциированным орофарингеальным плоскоклеточным раком (ОФПКР) [37]. У больных, не имеющих антител к Е6 ВПЧ 16-го типа на момент постановки диагноза, как правило, реци-

дивы развиваются чаще. Кроме того, А.Р. Kreimer и соавт. показали, что серопозитивность в отношении Е6 ВПЧ 16-го типа может быть обнаружена в плазме пациентов с ОФПКР, диагностированным более 10 лет назад [38].

Исследования продемонстрировали, что лучший прогноз при ВПЧ-позитивном ПРГШ был в значительной степени обусловлен опухоль-инфильтрирующими Т-лимфоцитами (TILs). Высокий уровень инфильтрации внутриопухолевыми и стромальными CD8⁺-Т-лимфоцитами связан с увеличением показателей выживаемости при ВПЧ-ассоциированном ОФПКР [39]. Было выявлено, что 3-летняя выживаемость пациентов с ВПЧ-положительным ОФПКР и высоким, средним и низким уровнями TILs в опухоли составила 94, 72 и 56 % соответственно. Следует отметить, что показатели выживаемости больных с опухолями, ассоциированными с ВПЧ, низким уровнем TILs и ВПЧ-негативным ОФПКР были одинаковыми [40, 41]. Повышенные уровни как циркулирующих, так и инфильтрирующих опухоль CD8⁺-Т-лимфоцитов, по-видимому, связаны с лучшей выживаемостью при ВПЧ-положительном ПРГШ. Установлено, что пациенты с высоким уровнем циркулирующих CD8⁺-Т-лимфоцитов (>24 %), как правило, имеют большую продолжительность жизни и лучший ответ на химиолучевую терапию по сравнению с пациентами, имеющими низкий уровень CD8⁺-Т-лимфоцитов. Есть данные, что при ВПЧ-позитивном ОФПКР повышена частота Е7-специфических CD8⁺-Т-клеток в циркулирующей крови, обладающих способностью секретировать IFN- γ . Таким образом, наличие CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов может быть свидетельством иммунного ответа в отношении Е6 или Е7 ВПЧ более чем у 60 % больных ВПЧ-позитивным ОФПКР [42, 43]. При этом повышенный уровень Е7-специфических CD8⁺-Т-лимфоцитов связан с увеличением периода без признаков заболевания. Высокий уровень ВПЧ-специфических CD4⁺-Т-лимфоцитов обусловлен IFN- γ и TNF- α , которые обладают способностью повышать эффективность цисплатинсодержащей терапии. Несмотря на то, что связи между количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов и общей выживаемостью у пациентов с ВПЧ-положительным ПРГШ не обнаружено, высокий уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов влиял на прогноз ВПЧ-негативных опухолей [44]. Также более низкое соотношение CD4⁺-/CD8⁺-Т-лимфоцитов связано с увеличением продолжительности жизни при ВПЧ-позитивном ПРГШ [39, 45].

В исследовании с участием 139 пациентов высокая инфильтрация CD3⁺-Т-лимфоцитов в опухоли и строме ВПЧ-позитивного ОФПКР была связана с благоприятным прогнозом, а стромальная инфильтрация CD3⁺-CD8⁺-Т-клетками — с лучшим клиническим эффектом лечения [46]. Однако инфильтрация CD3⁺-Т-лимфоцитами влияет на увеличение показателей

выживаемости лишь при ВПЧ-отрицательном ПРГШ и не оказывает прогностического влияния на ВПЧ-положительные опухоли. Интересно, что повышенная инфильтрация PD-1⁺-Т-лимфоцитов, включая PD-1⁺CD4⁺Т- и PD-1⁺CD8⁺-Т-лимфоциты, коррелирует с благоприятным клиническим исходом у пациентов с ПРГШ, ассоциированным с ВПЧ [39]. При этом часть PD-1⁺-Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли не истощается ввиду отсутствия коэкспрессии TIM-3 и PD-1 в этих клетках. PD-1⁺-Т-лимфоциты экспрессируют более высокие уровни HLA-DR и CD38, что может подавлять рост опухоли. У больных ВПЧ-положительным ОФПКР с высоким уровнем PD-L1 на опухолевых иммунных клетках отмечается увеличение продолжительности жизни [42].

Изучение CD20⁺-В-лимфоцитов в микроокружении опухоли привело к пониманию их благоприятного влияния на прогноз многих опухолей. Однако регуляторные В-лимфоциты на мышиных моделях и при различных онкологических заболеваниях человека характеризуются иммуносупрессивными свойствами. На биологических моделях установлены протуморогенные свойства иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулины. Тем не менее В-лимфоциты являются источником противоопухолевых антител, принимающих участие в реализации антителозависимой цитотоксичности, и служат антигенпрезентирующими клетками, активируя Т-лимфоциты.

Третичные лимфоидные структуры в микроокружении опухоли характеризуются взаимодействием В- и Т-лимфоцитов, а их наличие улучшает показатели выживаемости пациентов при онкологических заболеваниях, в том числе при плоскоклеточном раке ротовой полости. Несмотря на способность ВПЧ-негативного ПРГШ экспрессировать различные ОААГ, гуморальный ответ на большинство из них при химическом канцерогенезе не изучен. Большинство исследований гуморального ответа в отношении отдельных ОААГ основывались на иммуногистохимическом анализе CD20⁺-В-лимфоцитов, являющихся предиктором благоприятного исхода на ранней стадии ПРГШ. Однако существует обратная корреляция на поздней стадии, предполагающая пластичность функции и состава В-лимфоцитов в течении заболевания [47]. В исследовании A. Lechnera и соавт. внутриопухолевые В-лимфоциты в основном представлены активированными CD86⁺-В-лимфоцитами, антигенпрезентирующими (CD86⁺/CD21⁻) В-лимфоцитами и В-лимфоцитами памяти (IgD⁻/CD27⁺). При этом повышено количество опухолевых фолликулярных Т-хелперов (CD4⁺/CXCR5⁺/CD45RA⁻/CCR7⁻) и плазматических клеток в третичных лимфоидных структурах.

Анализ гуморального иммунного ответа на 23 ОААГ показал реактивность, по крайней мере, в отношении 1 антигена у 56 % больных ПРГШ. Иммунореактив-

ность была менее выражена при ВПЧ-положительном ПРГШ и у здоровых людей по сравнению с ВПЧ-негативным ПРГШ. Точно так же у пациентов с ПРГШ ранней стадии или с утратой МНС-I на опухолевых клетках наблюдалась низкая иммунореактивность в отношении ОААГ. Антитела к ОААГ чаще выявлялись на поздних стадиях ПРГШ, хотя субпопуляции В-лимфоцитов не различались в зависимости от стадии заболевания [48]. Отмечен более выраженный гуморальный ответ антител на ОААГ у пациентов с высокой экспрессией МНС-I, следовательно, экспрессия МНС-I при ПРГШ не только влияет на ответы эффекторных Т-лимфоцитов или НК-клеток, но и может воздействовать на функцию В-лимфоцитов [47-48].

Кроме ассоциации рака ротоглотки с ВПЧ появляется все больше данных о сочетании ПРГШ с вирусом гепатита С (ВГС) и совместном выявлении вирусов ВПЧ и ВГС. В исследовании P. Mahale и соавт. оценена связь между наличием антител к вирусу ВГ и ПРГШ. Заболевание ПРГШ выявлено у 409 из 34 545 больных раком, протестированных на антитела к вирусу гепатита С: 164 (40 %) случая ОФПКР и 245 (60 %) — рака других локализаций. Больные ОФПКР были в основном мужчинами (82 % против 68 %; $p = 0,001$), у которых рак диагностирован в более молодом возрасте по сравнению с больными ПРГШ без антител к ВГС (медиана 59 лет против 63 лет; $p < 0,0001$), некурящими, но употребляющими алкоголь в большем количестве, чем пациенты контрольной группы. Выявлена достоверная связь антител к ВГС с ОФПКР ($p = 0,02$) и с другими ПРГШ других локализаций ($p = 0,005$). Однако показатели были значимы только для ВПЧ-положительного ОФПКР ($p = 0,001$) [49, 50]. Известно, что отличительным признаком хронической ВГС-инфекции является наличие функционально нарушенных вирус-специфических CD8⁺-Т-клеток, характеризующихся неспособностью к пролиферации или секреции противовирусных цитокинов. Это состояние истощения Т-клеток связано с активацией ингибирующих рецепторов, таких как PD-1, низкой экспрессией CD127 и нарушением функции ВГС-специфических CD4⁺-Т-лимфоцитов [50].

Роль гендерных различий в реализации адаптивного иммунного ответа и в ответе на иммунотерапевтические стратегии

В современной онкологии при выборе терапии в связи с наличием гендерных иммунологических особенностей все чаще учитывается пол пациента. Установлено, что клетки женского организма демонстрируют большую способность к преодолению клеточного стресса путем индукции протективных механизмов, таких как аутофагия и функционирование антиоксидантной системы. Гендерные факторы риска — курение, злоупотребление алкоголем, воздействие окружающей среды,

масса тела, диетические особенности — по-разному влияют на мужчин и женщин. При этом, несмотря на более высокий уровень повреждения ДНК у мужчин, способность к репарации ДНК у женщин ниже [51]. У женщин более активно функционирует врожденный и адаптивный иммунный ответ по сравнению с мужчинами, что снижает риск смерти от онкологического заболевания. Это сопряжено с эпигенетическими и генетическими факторами, гормональным фоном и психофизиологическими факторами [52].

Гены, играющие значимую роль в иммунном ответе, — кодирующий γ -субъединицу IL-2, толл-подобные рецепторы 7 (TLR7) и 8 (TLR8), CD40L и FoxP3 — расположены на X-хромосоме. Эта хромосома связана с иммуно-ассоциированными микроРНК, действующими как посттранскрипционные регуляторы экспрессии генов, нарушение регуляции которых связано с патогенезом многих типов опухолей. На X-хромосоме обнаружено около 120 генов, кодирующих микроРНК, тогда как на Y-хромосоме — 4, на аутосомах — 40–50. Уникальный способ наследования X-хромосомы в конечном счете является причиной иммунного дефицита у мужчин. Также половые гормоны влияют на дифференцировку, созревание, продолжительность жизни и эффекторные функции клеток иммунного ответа, включая ДК, нейтрофилы, NK-клетки, макрофаги, В- и Т-лимфоциты. Принято считать, что для женщин характерны аутоиммунные и воспалительные заболевания как следствие более напряженного иммунного ответа из-за преобладания Th1-пути иммунореактивности. В целом Th1 запускают эффективный противоопухолевый ответ. Однако гормональный фон у женщин циклический, и уровень гормонов, как и различные триггеры с соответствующим цитокиновым профилем, влияют на дихотомию Th1/Th2. Низкий уровень эстрогенов воздействует на дифференцировку Th1, в то время как высокий уровень эстрогена — на Tregs. При старении уровень эстрогена снижается только у женщин в менопаузе, а уменьшение уровня андрогенов происходит у обоих полов, начиная примерно с 30 лет. Показано, что сигнальный путь IL-6 специфичен для женщин, а продукция IFN- γ — для мужчин. Однако у женщин наивные Т-лимфоциты продуцируют IFN- γ , а у мужчин — интерлейкин 17 (IL-17). Сигнальный путь IL-10 не зависит от пола [53, 54]. В постпубертатный период у женщин наблюдаются высокие соотношения CD4/CD8, уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов и низкий уровень CD8⁺-Т-лимфоцитов, Tregs и NK-клеток. Также для женщин характерен более высокий уровень В-лимфоцитов и иммуноглобулинов [51]. С учетом этих особенностей для манифестации метастатического заболевания онкологический процесс у пациентов женского пола должен демонстрировать более выраженную иммуносупрессию и существенно корректировать иммунный ответ. Этому может способствовать потеря

иммуногенности, что снижает эффективность иммунотерапевтических стратегий [54, 55].

Заболевания, ассоциированные с ВПЧ, также различаются по гендерному признаку из-за разной воспалительной реакции. Ингибирование эстрогенного сигнального механизма и активация тестостеронового механизма позволяют быстрее элиминировать вирус у мужчин [56]. Эстрадиол способен повышать продукцию иммуноглобулинов за счет увеличения высвобождения IL-10 моноцитами, что, в свою очередь, запускает секрецию В-лимфоцитами иммуноглобулинов (IgG и IgM). Тестостерон снижает выработку иммуноглобулина более чем на 50 %, напрямую влияя на секрецию IgG и IgM в В-лимфоцитах и снижая выработку моноцитами IL-6, одновременно увеличивая секрецию противовоспалительного IL-10. Также было показано, что эстрадиол непосредственно повышает экспрессию медиаторов выживания В-лимфоцитов (CD22, SHP-1 и Bcl-2) и изменяет экспрессию медиаторов апоптоза В-клеток (PD-1). К половым гормонам чувствительны не только В-лимфоциты, но и ДК, макрофаги, нейтрофилы и NK-клетки [51, 57–59].

В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии пола и половых гормонов на эффективность иммунонкологических препаратов, клеточной иммунотерапии, в том числе анти-PD-1-, анти-PD-L1- и анти-CTLA-4-терапии [60, 61]. Терапия ИКТ может оказаться менее эффективной у женщин, чем у мужчин. В ходе нескольких исследований получены данные о том, что применение ИКТ в монорежиме в отношении показателей выживаемости более результативно у мужчин, тогда как ее использование в сочетании с химиотерапией — у женщин [55, 61–63]. Метаанализ, проведенный F. Conforti и соавт., показал, что женщины имеют лучшие показатели продолжительности жизни при анти-PD1/анти-PD-L1-терапии в сочетании с химиотерапией, чем мужчины (по сравнению с контрольной группой). Продemonстрирована большая клиническая эффективность монорежима ИКТ у мужчин по сравнению с контрольной группой [64]. Принято считать, что химиотерапия повышает мутационную нагрузку опухоли у женщин. Также различно влияние химиотерапии на модуляцию противоопухолевого иммунного ответа из-за разного состава микроокружения опухоли. Кроме того, антиэстроген фулвестрант, вероятно, можно использовать в комбинации с анти-PD-1/PD-L1-агентами [56, 65].

По данным генетического анализа (The Cancer Genome Atlas, TCGA), женщины с ВПЧ-негативным ПРГШ имеют худшие показатели выживаемости по сравнению с мужчинами. В исследовании R. Tobillo и соавт. больные получали либо лучевую терапию (ЛТ) с химиотерапией, или самостоятельную ЛТ ($n = 51$), либо хирургическое вмешательство совместно с химиолучевой терапией (ХЛТ) или без ХЛТ ($n = 410$).

У женщин наблюдалась повышенная экспрессия матричной РНК (мРНК) *PD1*, *PDL1*, *IDO1*, *CXCL11*, *TIGIT* и *TIM3* ($p < 0,05$). Не было различий в мутациях *TP53* или экспрессии мРНК генов *L1CAM*, *SAAI*, *CTLA4* и *LAG3*. Низкие показатели продолжительности жизни коррелировали с женским полом (отношение рисков (ОР) 1,7; доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,74; $p = 0,01$), мутациями *TP53* (ОР 1,63; ДИ 1,03–2,60; $p = 0,03$), метастатическим поражением >4 лимфатических узлов включительно (ОР 1,71; ДИ 1,05–2,78; $p = 0,03$), положительными краями резекции (ОР 2,63; ДИ 1,51–4,58; $p < 0,001$) и экспрессией мРНК генов *PD1*, *PDL1*, *IDO1*, *CXCL11*, *TIGIT* и *TIM3* (ОР 2,72; ДИ 1,44–5,13; $p = 0,002$). При проведении регрессионного анализа с использованием модели Кокса на снижение выживаемости без прогрессирования влияли женский пол (ОР 1,36; ДИ 1,00–1,87; $p = 0,048$), экстракапсулярное поражение метастатических лимфатических узлов (ОР 2,44; ДИ 1,78–3,45; $p < 0,001$), метастатическое поражение ≥ 4 лимфатических узлов (ОР 1,46; ДИ 1,04–2,05; $p = 0,03$) и положительные края резекции (ОР 1,57; ДИ 1,07–2,32; $p = 0,02$) [66].

Влияние возраста на показатели иммунного ответа у больных плоскоклеточным раком головы и шеи

В последнее десятилетие наметилась тенденция к росту заболеваемости ПРГШ, в том числе и у пожилых пациентов. Однако эта категория больных зачастую не представлена в клинических исследованиях [67, 68]. При этом канцерогенез пожилых пациентов своеобразен в связи с возрастными изменениями иммунной системы, способствующими повышению восприимчивости к инфекционным заболеваниям и снижению иммунного ответа при вакцинации и канцерогенезе. Происходит инволюция вилочковой железы — первичного лимфоидного органа созревания Т-лимфоцитов, его замещение жировой тканью, следовательно, количество наивных Т-лимфоцитов, в частности $CD8^+$ -Т-лимфоцитов, неуклонно уменьшается [67, 69]. В результате снижения продукции наивных Т-лимфоцитов с возрастом происходит относительное увеличение функционально истощенных клеток памяти и эффекторных клеток.

В ходе метаанализа, включавшего более 11 тыс. пациентов с различными онкологическими патологиями, выявлено, что больные в возрасте 65 лет и старше получают больше пользы от иммунотерапии, чем более молодые пациенты [67]. Однако при ПРГШ возрастные показатели ответа на иммунотерапию еще окончательно не выяснены, поскольку в клинические исследования было включено лишь небольшое количество пожилых пациентов. Выявлены многочисленные возраст-ассоциированные повреждения Т-лимфоцитов как у здоровых пожилых добровольцев, так и у пожилых

онкологических пациентов. При этом в исследованиях продемонстрировано снижение реактивности иммунной системы — так называемое «старение» иммунной системы, или иммуносенесценция. В группе контроля наблюдались снижение количества $CD8^+$ -Т-лимфоцитов в периферической крови и экспрессии *CD73* и *CCR7*, повышение экспрессии *PD-1*. Несмотря на снижение количества Т-лимфоцитов, с возрастом повышается относительное количество клеток памяти и эффекторных клеток, однако количество наивных $CD8^+$ -Т-лимфоцитов может быть снижено. Кроме того, с возрастом увеличивается соотношение $CD4^+$ -/ $CD8^+$ -Т-клеток у здоровых добровольцев, чего не наблюдалось у пожилых больных ПРГШ [67, 70, 71]. Вероятно, нарушения физиологических возрастных изменений в Т-лимфоцитах частично связаны с канцерогенезом. Экспрессия *CD73* на $CD8^+$ -Т-лимфоцитах отрицательно коррелирует с пожилым возрастом у здоровых людей и в исследованной когорте пациентов с ПРГШ. Это может свидетельствовать о сниженной активности $CD8^+$ -Т-лимфоцитов у пожилых людей.

Экспрессия *PD-1* с возрастом увеличивается во всех субпопуляциях Т-лимфоцитов как у здоровых добровольцев, так и у онкологических пациентов, что указывает на сдвиг в сторону усиления иммуносупрессии у пожилых людей. Вероятно, поэтому у больных раком старше 65 лет ингибирование *PD-1* более эффективно, чем у более молодых пациентов [72]. Что касается ПРГШ, в исследовании Keynote-012 по изучению эффективности и безопасности пембролизумаба при рецидивирующем или метастатическом ПРГШ клинический ответ выявлен у 18 % больных, средний возраст которых составил 63 года [73]. В исследовании Checkmate-141 сравнивалась эффективность ниволумаба со стандартной однокомпонентной системной терапией у пациентов с ПРГШ и рецидивом заболевания в течение 6 мес после химиотерапии на основе препаратов платины [74]. Изначально у больных возрастной группы 65–75 лет не было выявлено различий в показателях общей выживаемости в случае применения ниволумаба по сравнению с другой терапией. Однако более поздний анализ показал значимое увеличение продолжительности жизни при применении ниволумаба независимо от демографических характеристик [34].

У пожилых онкологических пациентов количество Tregs в микроокружении опухоли ниже по сравнению с более молодыми больными. Несмотря на то, что Tregs подавляют иммунный ответ на опухолассоциированные антигены, при ПРГШ присутствие Tregs было связано с лучшими показателями выживаемости, особенно при орофарингеальном раке [67, 75]. Таким образом, снижение количества Tregs в опухолевой ткани у пожилых пациентов может указывать на меньшую восприимчивость иммунной системы в этой возрастной группе. Поскольку у пожилых пациентов часто не наблюдается

эффекта от химиолучевой терапии, анти-PD-1-терапия представляется обнадеживающей стратегией лечения у этой категории больных [76].

Заключение

В развитии ПРГШ большую роль играют многочисленные факторы риска, к которым относят курение, употребление алкоголя, особенности диеты и гигиены, а также инфицирование ВПЧ. Хотя в этиопатогенезе данного заболевания важное значение имеют генетические нарушения, представление о механизме взаимодействия различных факторов риска канцерогенеза окончательно не сформировано. Очевидным становится существенное влияние факторов риска ПРГШ на подавление иммунного ответа, способствующее уклонению опухоли от иммунологического надзора. Изменения показателей врожденного иммунитета, гуморального и клеточного звеньев адаптивного иммунного ответа связаны с различными клиническими и биологическими

особенностями: стадией, локализацией опухоли, ассоциацией с ВПЧ, гендерной принадлежностью и возрастом. Показано, что локальный и системный иммунные ответы принимают активное участие в реализации эффекта стандартных методов лечения онкологического заболевания, в свою очередь, претерпевая значимые изменения. Так, несмотря на доказанную эффективность анти-PD-1-терапии при ПРГШ, лишь небольшая часть пациентов получает от нее существенную клиническую пользу. Интерес представляют данные о влиянии гендерных различий, возраста, типа иммуносупрессивного влияния факторов канцерогенеза и предшествующего лечения на результативность анти-PD-1-терапии. Это указывает на необходимость расширения представлений об особенностях иммунного ответа в случае иммуносупрессивного воздействия факторов канцерогенеза и оптимизации подходов к консервативным методам лечения ПРГШ в связи с особенностями локального и системного иммунных ответов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pelaez-Prestel H.F., Sanchez-Trincado J.L., Lafuente E.M., Reche P.A. Immune tolerance in the oral mucosa. *Int J Mol Sci* 2021;22(22):12149. DOI: 10.3390/ijms222212149
2. Silva-Sanchez A., Randall T.D. Anatomical uniqueness of the mucosal immune system (GALT, NALT, iBALT) for the induction and regulation of mucosal immunity and tolerance. *Mucosal Vaccines* 2020;21–54. DOI: 10.1016/b978-0-12-811924-2.00002-x. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149644/>
3. Wu R.-Q., Zhang D.F., Tu E. et al. The mucosal immune system in the oral cavity – an orchestra of T cell diversity. *Int J of Oral Sci* 2014;6(3):125–32. DOI: 10.1038/ijos.2014.48
4. Park J.Y., Chung H., DiPalma D.T. et al. Immune quiescence in the oral mucosa is maintained by a uniquely large population of highly activated Foxp3(+) regulatory T cells. *Mucosal Immunol* 2018;11(4):1092–102. DOI: 10.1038/s41385-018-0027-2
5. Lee W., Lee G.R. Transcriptional regulation and development of regulatory T cells. *Exp Mol Med* 2018;50(3):e456. DOI: 10.1038/emmm.2017.313
6. Yadav M., Louvet C., Davini D. et al. Neuropilin-1 distinguishes natural and inducible regulatory T cells among regulatory T cell subsets in vivo. *J Exp Med* 2012;209:1713–22. DOI: 10.1084/jem.20120822
7. Weiss J.M., Bilate A.M., Gobert M. et al. Neuropilin 1 is expressed on thymus-derived natural regulatory T cells, but not mucosa-generated induced Foxp3+ T reg cells. *J Exp Med* 2012;209(10):1723–42. DOI: 10.1084/jem.20120914
8. Zhang Y., Guo, J., Jia R. Treg: a promising immunotherapeutic target in oral diseases. *Front Immunol* 2021;12:2195. DOI: 10.3389/fimmu.2021.667862
9. Francisconi C.F., Vieira A.E., Bigueti et al. Characterization of the protective role of regulatory T cells in experimental periapical lesion development and their chemoattraction manipulation as a therapeutic tool. *J Endod* 2016;42(1):120–6. DOI: 10.1016/j.joen.2015.09.022
10. Fonseca V.R., Graca L. Contribution of FoxP3(+) Tfr cells to overall human blood CXCR5(+) T cells. *Clin Exp Immunol* 2019;195(3):302–4. DOI: 10.1111/cei.13245
11. Dar A.A., Patil R.S., Pradhan et al. Myeloid-derived suppressor cells impede T cell functionality and promote Th17 differentiation in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2020;69(6):1071–86. DOI: 10.1007/s00262-020-02523-w
12. Pang X., Fan H.Y., Tang Y.L. et al. Myeloid-derived suppressor cells contribute to the malignant progression of oral squamous cell carcinoma. *PLoS ONE* 2020;15(2):e0229089. DOI: 10.1371/journal.pone.0229089
13. Zhong L.M., Liu Z.G., Zhou X. et al. Expansion of PMN-myeloid derived suppressor cells and their clinical relevance in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2019;95:157–63. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.004
14. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H. et al. A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol* 2018;233(9):6425–40. DOI: 10.1002/jcp.26429
15. Fridman W.H. From cancer immune surveillance to cancer immunoediting: birth of modern immuno-oncology. *J Immunol* 2018;201(3):825e826. DOI: 10.4049/jimmunol.1800827
16. Perri F., Ionna F., Scarpati G.D.V. et al. Translational research: a future strategy for managing squamous cell carcinoma of the head and neck? *Anticancer Agents Med Chem* 2018;18(9):1220e1227. DOI: 10.2174/1871520618666180411110036
17. Butt S.U., Malik L. Role of immunotherapy in bladder cancer: past, present and future. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81(4):629e645. DOI: 10.1007/s00280-018-3518-7
18. Scarpati D.V.G., Fuscillo C., Perri F. et al. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events. *Onco Targets Ther* 2014;7:203e209. DOI: 10.2147/ott.s57335
19. Marra A., Ferrone C.R., Fuscillo C. et al. Translational research in cutaneous melanoma: new therapeutic perspectives. *Anticancer Agents Med Chem* 2018;18(2):166e181. DOI: 10.2174/1871520618666171219115335
20. Mahoney K.M., Freeman G.J., McDermott D.F. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. *Clin Ther* 2015;37(4):764e782. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.02.018
21. Ferri T.F., Ionna F., Carpati G.V.C. et al. Immune response against head and neck cancer: biological mechanisms and implication

- on therapy. *Translational Oncology* 2020;13(2):262–74. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.11.008
22. Schipmann S., Wermker K., Schulze H.J. et al. Cutaneous and oral squamous cell carcinoma-dual immunosuppression via recruitment of FOXP3C regulatory T cells and endogenous tumour FOXP3 expression? *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42(8):1827–33. DOI: 1016/j.jcms.2014.06.022
 23. Tanaka A., Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res* 2017;27(1):109e118. DOI: 10.1038/cr.2016.151
 24. Yu J., Zhang H., Sun S. et al. The effects of Tim-3 activation on T-cells in gastric cancer progression. *Oncol Lett* 2019;17(2):1461–6. DOI: 10.3892/ol.2018.9743
 25. Sheng C.C., Han F.Y. Immunoregulation effects of TIM-3 on tumors. *Neoplasma* 2015;66(2):167e175. DOI: 10.4149/neo_2018_180610n385
 26. De la Iglesia J.V., Slebos R.J.C., Martin-Gomez L. et al. Effects of tobacco smoking on the tumor immune microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(6):1474–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1769
 27. Panek C.A., Ramos M.V., Mejias M.P. et al. Differential expression of the fractalkine chemokine receptor (CX3CR1) in human monocytes during differentiation. *Cell Mol Immunol* 2015;12(6):669–80. DOI: 10.1038/cmi.2014.116
 28. Idel C., Loyal K., Rades D. et al. Smoking-, Alcohol-, and Age-related alterations of blood monocyte subsets and circulating CD4/CD8 T cells in head and neck cancer. *Biology* 2022;11(5):658. DOI: 10.3390/biology11050658
 29. Barnes T.A., Amir E. HYPE or HOPE: The prognostic value of infiltrating immune cells in cancer. *Br J Cancer* 2017;117(4):451–60. DOI: 10.1038/bjc.2017.220
 30. Turksma A.W., Bontkes H.J., Van den Heuvel H. et al. Effector memory T-cell frequencies in relation to tumour stage, location and HPV status in HNSCC patients. *Oral Dis* 2013;19(6):577–84. DOI: 10.1111/odi.12037
 31. Le Page A., Dupuis G., Larbi A. et al. Signal transduction changes in CD4(+) and CD8(+) T cell subpopulations with aging. *Exp Gerontol* 2018;105:128–39. DOI: 10.1016/j.exger.2018.01.005
 32. Jeske S.S., Schuler P.J., Doescher J. et al. Age-related changes in T lymphocytes of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Immun Ageing* 2020;17:3. DOI: 10.1186/s12979-020-0174-7
 33. Desrichard A., Kuo F., Chowell D. et al. Tobacco smoking-associated alterations in the immune microenvironment of squamous cell carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(12):1386–92. DOI: 10.1093/jnci/djy060
 34. Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J. et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008
 35. Solomon B., Young R.J., Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Semin Cancer Biol* 2018;52(2):228–40. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.01.008
 36. Smith E.M., Pawlita M., Rubenstein L.M. et al. Risk factors and survival by HPV-16 E6 and E7 antibody status in human papillomavirus positive head and neck cancer. *Int J Cancer* 2010;127(1):111–7. DOI: 10.1002/ijc.25015
 37. Lang Kuhs K.A., Kreimer A.R., Trivedi S. et al. Human papillomavirus 16 E6 antibodies are sensitive for human papillomavirus – driven oropharyngeal cancer and are associated with recurrence. *Cancer* 2017;123(22):4382–90. DOI: 10.1002/cncr.30966
 38. Kreimer A.R., Johansson M., Waterboer T. et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2708–15. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.2738
 39. Wang H., Wang S., Tang Y-J. et al. The double-edged sword – how human papillomaviruses interact with immunity in head and neck cancer. *Front Immunol* 2019;10:653. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00653
 40. King E.V., Ottensmeier C.H., Thomas G.J. The immune response in HPV+ oropharyngeal cancer. *Oncoimmunology* 2014;3(1):e27254. DOI: 10.4161/onci.27254
 41. Partlová S., Boucek J., Kloudová K. et al. Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2015;4(1):e965570. DOI: 10.4161/21624011.2014.965570
 42. Solomon B., Young R.J., Bressel M. et al. Prognostic significance of PD-L1+ and CD8+ immune cells in HPV+ oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2018;6(3):295–303. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0299
 43. Masterson L., Lechner M., Loewenbein S. et al. CD8+ T cell response to human papillomavirus 16 E7 is able to predict survival outcome in oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer* 2016;67:141–51. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.08.012
 44. Welters M.J.P., Ma W., Santegeets S.J.A.M. et al. Intratumoral HPV16-Specific T cells constitute a type I-oriented tumor microenvironment to improve survival in HPV16-driven oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24(3):634–47. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2140
 45. Krupar R., Robold K., Gaag D. et al. Immunologic and metabolic characteristics of HPV-negative and HPV-positive head and neck squamous cell carcinomas are strikingly different. *Virchows Arch* 2014;465(3):299–312. DOI: 10.1007/s00428-014-1630-6
 46. Oguejiofor K., Hall J., Slater C. et al. Stromal infiltration of CD8 T cells is associated with improved clinical outcome in HPV-positive oropharyngeal squamous carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(6):886–93. DOI: 10.1038/bjc.2015.277
 47. Lechner A., Schlößer H.A., Thelen M. et al. Tumor-associated B cells and humoral immune response in head and neck squamous cell carcinoma *Oncoimmunology* 2019;8(3):e1535293. DOI: 10.4161/onci.24065
 48. Svensson M.C., Warfvinge C.F., Fristedt R. et al. The integrative clinical impact of tumor-infiltrating T lymphocytes and NK cells in relation to B lymphocyte and plasma cell density in esophageal and gastric denocarcinoma. *Oncotarget* 2017;8(42):72108–26. DOI: 10.18632/oncotarget.v8i42
 49. Mahale P., Sturgis E.M., Tweardy D.J. et al. Association between hepatitis C virus and head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(8):djw035. DOI: 10.1093/jnci/djw035
 50. Heim M.H., Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S14–25. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.035
 51. Irelli A., Sirufo M.M., D'Ugo C. et al. Sex and gender influences on cancer Immunotherapy response. *Biomedicine* 2020;8(7):232. DOI: 10.3390/biomedicine8070232
 52. Ortona E., Pierdominici M., Rider V. Editorial: Sex hormones and gender differences in immune responses. *Front Immunol* 2019;10:1076. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01076
 53. Pellegrini P., Contasta I., DelBeato T. et al. Gender-specific cytokine pathways, targets, and biomarkers for the switch from health to adenoma and colorectal cancer. *Clin Dev Immunol* 2011;819724. DOI: 10.1155/2011/819724
 54. Furman D., Hejblum B.P., Simon N. et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(2):869–74. DOI: 10.1073/pnas.1321060111
 55. Conforti F., Pala L., Bagnardi V. et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018;19(6):737–46. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30261-4
 56. Garutti P., Montori S., Bazzan E., Tarabba C. Gender differences in the epidemiology and prevention of human papillomavirus (HPV) and HPV-related diseases. *Ital J Gender-Specific Med* 2018;4(4):152–61. DOI: 10.1723/3091.30836
 57. Mohamad N., Wong S., Hasan W.N.W. et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male* 2019;22(2):129–40. DOI: 10.1080/13685538.2018.1482487

58. Pala L., Nezi L., de Pas T. et al. Sex differences in efficacy and toxicity of systemic cancer treatments: role of the microbiome. *J Clin Oncol* 2019;37(5):439. DOI: 10.1200/jco.18.01270
59. Wagner A.D., Oertelt-Prigione S., Adjei A. et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol* 2019;30(12):1914–24. DOI: 10.1093/annonc/mdz414
60. Jäger U., Fridrik M.A., Zeitlinger M. et al. Rituximab serum concentrations during immuno-chemotherapy of follicular lymphoma correlate with patient gender, bone marrow infiltration and clinical response. *Haematologica* 2012;97(9):1431–8. DOI: 10.3324/haematol.2011.059246
61. Wang S., He Z., Wang X. et al. Can tumor mutational burden determine the most effective treatment for lung cancer patients? *Lung Cancer* 2020;8(4):LMT21. DOI: 10.2217/lmt-2019-0013
62. Pinto J.A., Vallejos C.S., Raez L.E. et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open* 2018;3(3):e000344. DOI: 1136/esmoopen-2018-000344
63. Ruggieri A., Malorni W., Ricciardi W. Gender disparity in response to anti-viral vaccines: new clues toward personalized vaccinology *Ital J Gender-Specific Med* 2016;2(3):93–8. DOI: 10.1007/978-3-319-25832-4_1
64. Conforti F., Pala L., Bagnardi V. et al. Sex-based heterogeneity in response to lung cancer immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(8):772–81. DOI: 10.1093/jnci/djz094
65. Frasier J., Danes J.M., Komm B. et al. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology* 2003;144(10):4562–74. DOI: 10.1210/en.2003-0567
66. Tobillo R., De Joya E., Dooley S. et al. Female sex and increased immune marker mRNA gene expression are associated with decreased overall survival in patients with HPV-negative head and neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2021;111(3S):e238–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.810
67. Jeske S.S., Schuler P.I., Doescher J. et al. Age-related changes in T lymphocytes of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Immun Ageing* 2020;17:3. DOI: 10.1186/s12979-020-0174-7
68. Maggiore R., Zumsteg Z.S., BrintzenhofeSzoc K. et al. The older adult with Locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: knowledge gaps and future direction in assessment and treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(4):868–83. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.022
69. Bottazzi B., Riboli E., Mantovani A. Aging, inflammation and cancer. *Semin Immunol* 2018;40:74–82. DOI: 10.1016/j.smim.2018.10.011
70. Saavedra D., Garcia B., Lage A. T cell subpopulations in healthy elderly and lung Cancer patients: insights from Cuban studies. *Front Immunol* 2017;8:146. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00146
71. Saavedra D., Garcia B., Lorenzo-Luaces P. et al. Biomarkers related to immunosenescence: relationships with therapy and survival in lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65(1):37–45. DOI: 10.1007/s00262-015-1773-6
72. Constantinidou A., Aliferis C., Trafalis D.T. Targeting programmed cell death –1 (PD-1) and ligand (PD-L1): a new era in cancer active immunotherapy. *Pharmacol Ther* 2018;194:84–106. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.008
73. Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30066-3
74. Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/nejmoa1602252
75. Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:15179. DOI: 10.1038/srep15179
76. Zumsteg Z.S., Cook-Wiens G., Yoshida E. et al. Incidence of Oropharyngeal Cancer among elderly patients in the United States. *JAMA Oncol* 2016;2(12):1617–23. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1804

Вклад авторов

А.И. Стукань: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Р.А. Мурашко, О.Н. Невёдов: научное редактирование;
Н.А. Цыган, А.Ю. Горьяинова: обзор литературы по теме статьи;
В.А. Порханов: утверждение окончательной версии статьи.

Authors' contribution

A.I. Stukan: literature review on the topic of the article, article writing;
R.A. Murashko, O.N. Nefedov: scientific editing;
N.A. Tsygan, A.Yu. Goryainova: literature review on the topic of the article;
V.A. Porkhanov: approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
Р.А. Мурашко / R.A. Murashko: <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>
Н.А. Цыган / N.A. Tsygan: <https://orcid.org/0000-0002-9783-6423>
О.Н. Невёдов / O.N. Nefyodov: <https://orcid.org/0000-0002-0325-0932>
А.Ю. Горьяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>
В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.05.2022. **Принята к публикации:** 09.07.2022.
Article submitted: 17.05.2022. **Accepted for publication:** 09.07.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-127-135



Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль с внутрижелудочковым распространением: значение активного хирургического подхода при длительном течении болезни (109 мес) с каскадным метастазированием

В.Б. Карахан¹, Е.В. Прозоренко^{1, 2}, Г.Л. Менткевич³, И.С. Долгополов³, Н.В. Севян^{1, 2}, Д.М. Белов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 170100 Тверь, ул. Советская, 4

Контакты: Евгений Владимирович Прозоренко prozorenko1984@mail.ru

В статье представлен клинический случай атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли с одним из самых длительных описанных в литературе катамнезом (109 мес) при высоком качестве жизни. У пациентки первоначально обнаружена и тотально удалена гигантская опухоль лобной доли с распространением в боковой желудочек, гистологически диагностированная как примитивная нейроэктодермальная опухоль. Комплексное лечение с включением лучевой терапии, высокодозной полихимиотерапии и клеточной иммунотерапии, в том числе интратекальной, обеспечило 4-летний безрецидивный период. Рецидив новообразования был повторно удален. Длительность 2-й ремиссии составила 34 мес. В дальнейшем наблюдалось многоэтапное метастазирование опухоли по ликворопроводящим путям головного и спинного мозга. При этом дважды выполнено микрохирургическое лечение с удалением симптомных метастазов в области IV и III желудочков. При повторных морфологических исследованиях данная опухоль была верифицирована как атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль. Представленный клинический случай демонстрирует роль активной хирургической тактики в эффективном продолжительном комплексном лечении данной тяжелой патологии.

Ключевые слова: атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, интратекальная иммунотерапия, внутрижелудочковые метастазы

Для цитирования: Карахан В.Б., Прозоренко Е.В., Менткевич Г.Л. и др. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль с внутрижелудочковым распространением: значение активного хирургического подхода при длительном течении болезни (109 мес) с каскадным метастазированием. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):127–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-127-135

Atypical teratoid rhabdoid tumor with intratumoral advancement: significance of active surgical approach in long-term disease (109 months) with metastatic cascade

V.B. Karakhan¹, E.V. Prozorenko^{1, 2}, G.L. Mentkevich³, I.S. Dolgoplov³, N.V. Sevyan^{1, 2}, D.M. Belov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Tver' State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Sovetskaya St., Tver' 170100, Russia

Contacts: Evgeny Vladimirovich Prozorenko prozorenko1984@mail.ru

The article presents a clinical case of atypical teratoid rhabdoid tumor with one of the longest catamnesis described in literature (109 months) and high quality of life. First, a giant tumor of the frontal lobe with advancement into a lateral

ventricle was found in a female patient and totally removed. It was histologically diagnosed as primitive neuroectodermal tumor. Combination treatment consisting of radiotherapy, high-dose polychemotherapy and cellular immunotherapy including intrathecal therapy led to 4-year recurrence-free period. Recurrence of the tumor was resected. The period of the 2nd remission was 34 months. Subsequently, multistage metastasis of the tumor through cerebrospinal fluid tracts of the brain and spinal cord was observed. Twice microsurgical treatment with removal of symptomatic metastases in ventricles IV and III was performed. In repeat morphological examinations, the tumor was verified as atypical teratoid rhabdoid tumor. The presented clinical case shows the role of active surgical tactics in effective long-term combination treatment of this severe pathology.

Keywords: atypical teratoid rhabdoid tumor, intrathecal immunotherapy, intraventricular metastases

For citation: Karakhan V.B., Prozorenko E.V., Mentkevich G.L. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor with intratumoral advancement: significance of active surgical approach in long-term disease (109 months) with metastatic cascade. Opuhkholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(3):127–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-127-135

Введение

Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) является редким высокоагрессивным эмбриональным первичным злокачественным новообразованием центральной нервной системы (ЦНС), поражающим преимущественно головной мозг и характеризующимся неблагоприятным прогнозом [1]. При данной патологии наблюдается совместное присутствие рабдоидного, примитивного нейроэпителиального, эпителиального и мезенхимального компонентов. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль обладает склонностью к быстрому рецидивированию и метастазированию по ликворопроводящим путям. Она часто встречается у детей и молодых пациентов: средний возраст постановки диагноза составляет 31–37 мес, при этом 38 % больных имеют метастатическое поражение [2,3]. Средний возраст взрослых пациентов с АТРО – 32 года [4].

Новообразование преимущественно локализуется субтенториально. Наиболее частыми отделами головного мозга, в которых возникает первичная опухоль, являются мозжечок (17,8 % случаев), желудочки (16,1 % случаев) и лобные доли (12,6 % случаев) головного мозга [2, 5].

К терапии 1-й линии относят хирургическое лечение. Цель операции – удаление новообразования в максимальном объеме [6]. Тотальное удаление первичной опухоли удается выполнить в 23 % случаев у взрослых и в 46,5 % – у детей, при этом у большинства пациентов в дальнейшем проводится химио- (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) (у детей – с 3 лет) [3, 4]. Медиана выживаемости детей с АТРО, которым выполнено лечение, составляет от 2,5 до 13,5 мес, взрослых пациентов – 23 мес [4, 5, 7]. Двухлетняя общая выживаемость равна 66,2 % [8]. Пятилетняя выживаемость больных, получавших активное противоопухолевое лечение, составляет от 29,9 до 56,3 %, при этом она значительно ниже у детей младше 3 лет (27,7 %), но выше у пациентов с локализованной формой заболевания, которым после операции назначали ЛТ и ХТ (46,8 %) [9, 10].

Определенные надежды на улучшение прогноза у данных пациентов возлагаются на иммунотерапию, при которой не отмечается серьезных побочных эф-

фектов [11]. Однако попыток интратекального введения аутологических лимфоцитов больным с АТРО головного мозга не предпринималось.

Ниже представлен клинический случай многоэтапного комплексного лечения АТРО, включавшего активную хирургическую тактику и интратекальную иммунотерапию.

Клинический случай

Лечение первичной опухоли

Пациентка Ш. заболела в апреле 2008 г. в возрасте 15 лет. У нее появилась головная боль, затем – тошнота и рвота на высоте приступов цефалгии, двоение в глазах. В ходе магнитно-резонансной терапии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием, проведенной 03.09.2008, в правой лобной доле выявлена массивная опухоль максимальными размерами 80 × 71 мм, сдавливающая передний рог правого бокового желудочка (рис. 1). Тотальное микрохирургическое удаление опухоли правой лобной доли и переднего рога правого бокового желудочка головного мозга выполнено 22.09.2008 (см. рис. 1).

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований установлен диагноз «центральная примитивная нейроэктодермальная опухоль» (ПНЭО) (по классификации Histological Classification of Tumors of the Central Nervous System Всемирной организации здравоохранения).

С октября по декабрь 2008 г. проведена ЛТ в объеме краниоспинального облучения (до суммарной очаговой дозы (СОД) 36 Гр) с дополнительным облучением ложа опухоли (до СОД 54 Гр)). На момент начала ЛТ заболевание было в стадии R0M0. По окончании лечения пациентка получила 4 курса высокодозной ХТ согласно протоколу лечения медуллобластомы и ПНЭО ЦНС стандартного риска Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Курсы ХТ включали в себя винкристин в дозе 1 мг/м² в сутки в 1-й и 6-й дни, цисплатин в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день, циклофосфамид в дозе 2000 мг/м² в сутки во 2-й и 3-й дни. Через 24 ч после курса ХТ проведена

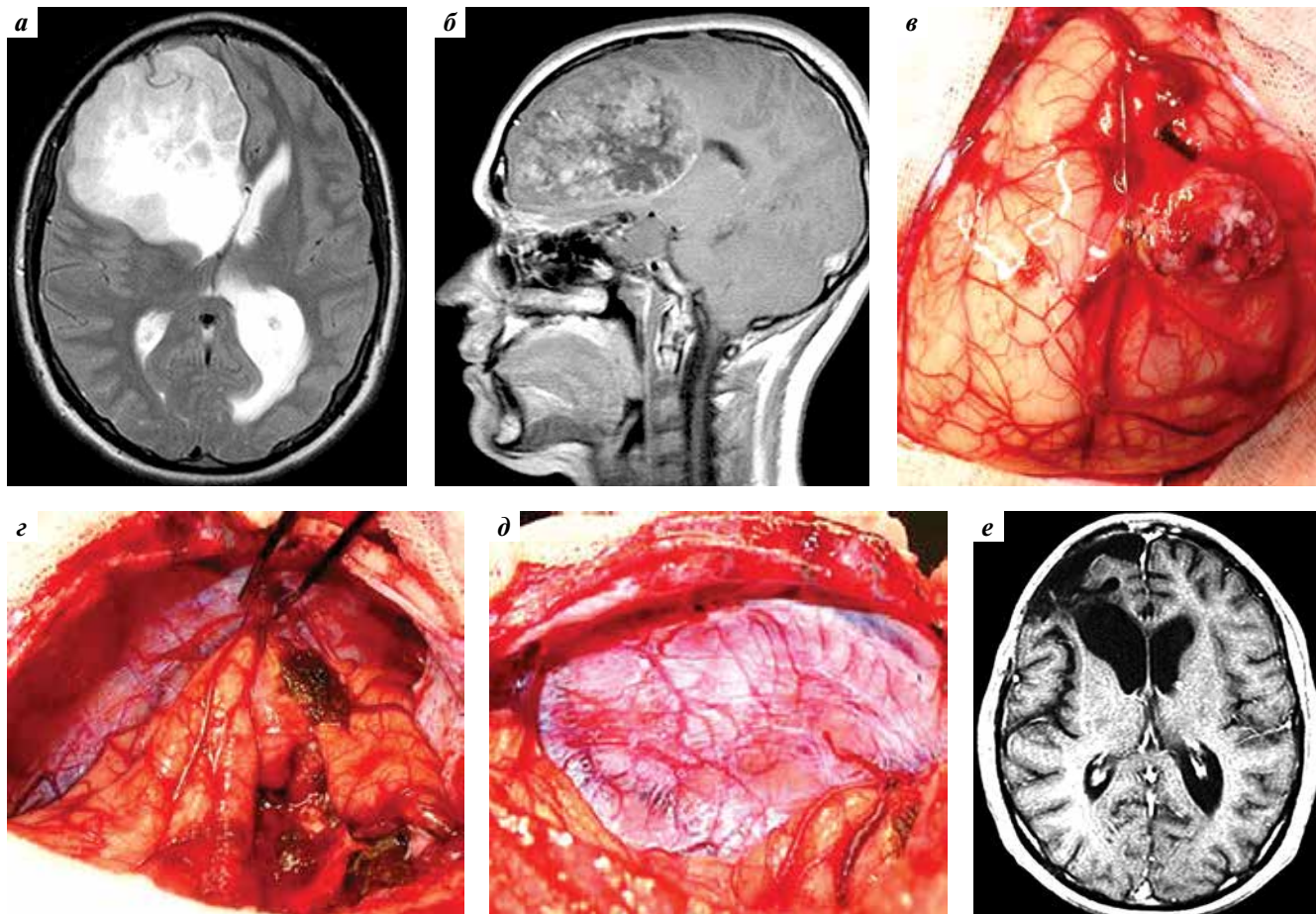


Рис. 1. Хирургическое удаление первичной обширной опухоли правой лобной доли головного мозга, врастающей в передний рог и тело правого бокового желудочка: а — магнитно-резонансная терапия (МРТ), аксиальная проекция, режим T2; б — МРТ, сагиттальная проекция, режим T1 с контрастным усилением; в — прорастание опухоли в истонченную кору лобной доли с пролабированием в рану; г — ложе тотально удаленной опухоли, коагуляция дренажной вены; д — ложе удаленной опухоли в сагиттальной проекции (обнажен большой серповидный отросток, отмечается глубокое западение коры); е — контрольная МРТ, режим T1 с контрастным усилением

Fig. 1. Surgical removal of the primary large tumor of the right frontal lobe of the brain growing into the anterior horn and body of the lateral ventricle: а — T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI), axial projection; б — T1-weighted contrast-enhanced MRI, sagittal projection; в — tumor growth into the degraded cortex of the frontal lobe with prolapse into the wound; г — bed of the totally removed tumor, coagulation of the draining vein; д — bed of the removed tumor in the sagittal projection (falciform process is visible, deep impaction of the cortex is visible); е — control T1-weighted contrast-enhanced MRI

трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток, полученных до начала ЛТ путем аппаратного цитофереза.

Лечение локального рецидива

В июне 2012 г. отмечено появление зоны накопления контрастного вещества в ложе первичной опухоли размером <10 мм с тенденцией к росту образования при контрольных исследованиях. В ходе позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией головного мозга с метионином (^{11}C -MET), в октябре 2012 г. обнаружен участок накопления радиофармпрепарата размерами $22 \times 24 \times 12$ мм (ИНтах 2,2). Таким образом, продолжительность ремиссии составила 57 мес. В феврале 2013 г. проведена повторная операция в объеме удаления рецидивной опухоли, врастающей в передний рог правого желудочка головного мозга, схожей с первичной опухолью по гистологической картине (рис. 2).

С марта по апрель 2013 г. проведены 2 курса высокодозной ХТ по схеме: тиофосамид в дозе 300 мг/м^2 в сутки в 1-й и 2-й дни, карбоплатин в дозе 510 мг/м^2 в сутки в 1-й и 2-й дни с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в дозе $1,7$ и $2,0 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{кг}$ массы тела пациентки после 1-го и 2-го курсов соответственно. Восстановление лейкоцитов ($>1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($>20 \times 10^{11}/\text{л}$) наблюдалось на 9-й и 10-й дни и на 11-й и 13-й дни после 1-й и 2-й высокодозной ХТ соответственно. Наблюдались геморрагическая и инфекционная токсичность III степени на фоне 1-й и 2-й высокодозной ХТ и желудочно-кишечная токсичность II степени после 2-й высокодозной ХТ.

По окончании программной терапии по данным МРТ констатирована 2-я полная ремиссия. Параллельно из аутологичных клеток пациентки и образца опухолевой ткани в Национальном медицинском исследовательском

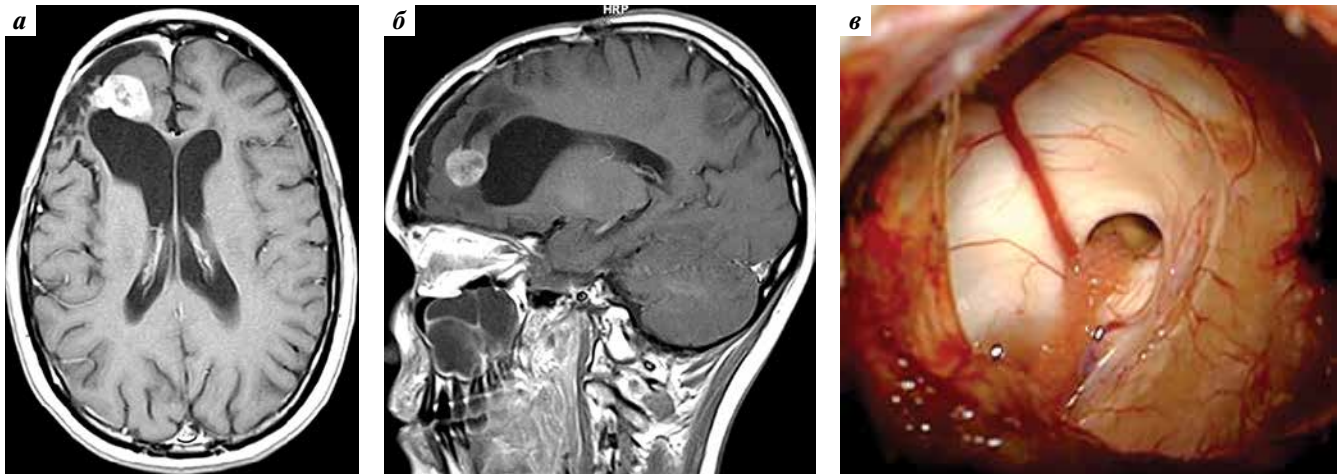


Рис. 2. Локальный рецидив новообразования (2012): а, б — магнитно-резонансная томография в аксиальной и сагиттальной проекциях, режим T1 с контрастом; в — вид структур правого бокового желудочка и межжелудочкового отверстия после удаления рецидива первичной опухоли

Fig. 2. Local recurrence of the tumor (2012): а, б — T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) in the axial and sagittal projections; в — appearance of the structures of the right lateral ventricle after removal of the recurrence of the primary tumor

центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России были изготовлены дендритная вакцина и аутологичные цитотоксические Т-лимфоциты (Т-ЦТЛ). С июня 2013 г. по январь 2015 г. проводилась клеточная персонифицированная иммунотерапия с подкожным введением аутологичной дендритной вакцины и интратекальным введением Т-ЦТЛ с интервалом в 1–2 мес. На этом фоне отмечено появление склеродермоподобных очагов на коже головы и туловища, в связи с чем иммунотерапия была прервана.

Лечение метастатических очагов

Первый каскад метастазирования. Длительность 2-й ремиссии составила 34 мес. В апреле 2015 г. в ходе контрольной МРТ отмечено появление очага накопления контраста в области латеральной стенки левого бокового желудочка. По данным контрольных МРТ от августа, сентября и декабря 2015 г., апреля и июня 2016 г. обнаружены появление и медленный рост множественных метастатических очагов по стенкам боковых желудочков, III желудочка и по оболочкам головного и спинного мозга (рис. 3 а–в).

Клиническая симптоматика отсутствовала, специального лечения больная не получала. Учитывая медленный темп прогрессии, не характерный для ПНЭО, препараты были направлены на пересмотр к профессору А.Г. Коршунову из Университета Гейдельберга (Германия). В августе 2016 г., через 13 мес после выявления внутрижелудочковых метастазов, сделано следующее морфологическое заключение: тератоидно-рабдоидная опухоль, SHH-вариант. Отмечается потеря ядерной экспрессии белка INI-1 из-за активирующей мутации гена SMARCB1 — супрессора опухолевого роста, расположенного в длинном плече 22q11.2. Промоутер гена MGMT не метилирован.

Появление общемозговой клинической симптоматики, купированной на фоне назначения дексаметазона, от-

мечено с июля 2016 г. В ходе МРТ, проведенной в августе 2016 г., выявлены множественные метастатические очаги в веществе головного и спинного мозга. Контрольные очаги в области заднего рога левого бокового желудочка были размерами 27×19 мм, в заднем роге правого бокового желудочка — до 6 мм; в области III желудочка — 10×8 мм, в IV желудочке — 30×25 мм; в спинном мозге и его корешках на уровне Th₁ — 13×9 мм, на уровне Th₅ — 20×10 мм, на уровне S₂ — 32×14 мм (рис. 3 а–г).

С целью устранения компрессии ромбовидной ямки, предотвращения нарушений ликворооттока и получения опухолевого материала в сентябре 2016 г. проведено удаление опухолевого узла из области IV желудочка (рис. 3 г, д).

В послеоперационном периоде отмечен регресс окклюзионно-гипертензионной симптоматики, но развилась выраженная туловищная мозжечковая атаксия, которая постепенно регрессировала. Также у пациентки наблюдалось транзиторное нарушение функции тазовых органов. Гистологическое заключение: злокачественная мелкокруглоклеточная опухоль с бесструктурным солидным типом роста, схожая по структуре с удаленными ранее образцами.

В послеоперационном периоде возобновлены иммунотерапия, внутривенное введение дендритной противоопухолевой вакцины на основе полученного операционного материала и Т-ЦТЛ. Дендритная вакцина вводилась внутривенно 1 раз в 14 дней, доза дендритных клеток — $2,4(2-3) \times 10^6$ клеток/кг массы тела (всего 8 введений). Аутологичные Т-ЦТЛ вводились внутривенно и интратекально в полость порэнцефалической кисты в области правой лобной доли через существующий посттравматический дефект в правой лобной области путем чрескожной пункции с частотой 1 раз в 14 дней. Разовая доза аутологичных Т-ЦТЛ для интратекального введения составляла $50-100 \times 10^6$ клеток/кг массы тела (всего 6 введений),

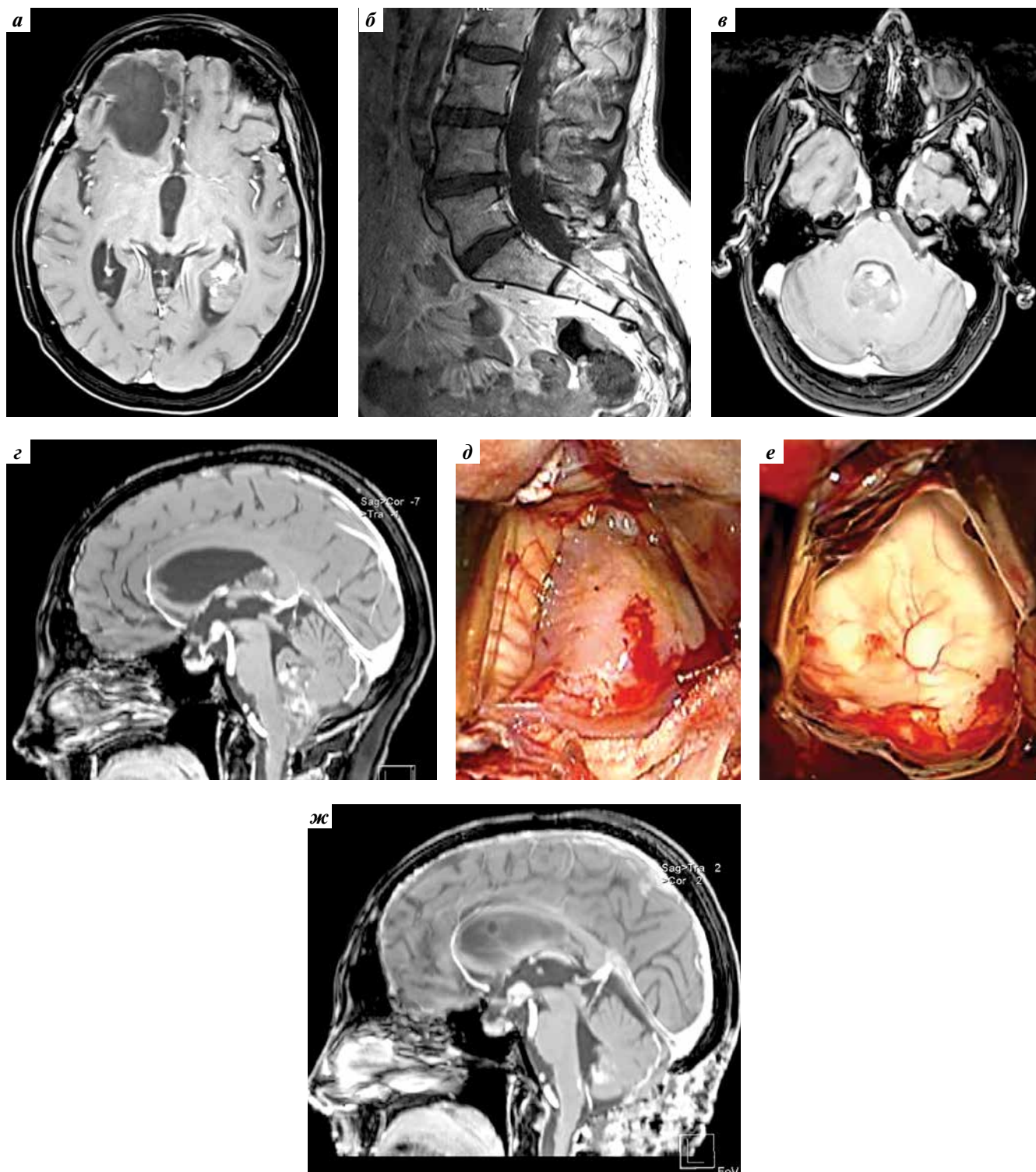


Рис. 3. Первый каскад метастазирования атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли (2016). Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием в режиме T1 перед 3-й операцией (август 2016 г.): а — метастаз в области заднего рога левого бокового желудочка; б — метастазы в области спинальных корешков в пояснично-крестцовом отделе позвоночника; в, з — метастатическая опухоль, заполняющая IV желудочек головного мозга. Интраоперационная картина: д — опухоль заполняет большую цистерну мозга; е — вид ромбовидной ямки после тотального удаления метастаза из полости IV желудочка. Контрольная МРТ через 1 мес после операции (ж)

Fig. 3. First metastatic cascade of atypical teratoid rhabdoid tumor (2016). T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) prior to the 3rd surgery (August 2016): а — metastasis in the area of the posterior horn of the left lateral ventricle; б — metastases in the area of spinal roots of the lumbosacral spine; в, з — metastatic tumor filling cerebral ventricle IV. Intraoperative view: д — tumor fills the cerebellomedullary cistern; е — rhomboid fossa after total removal of the metastasis from the ventricle IV. Control MRI 1 month after the surgery (ж)

для внутривенного — $0,2 \times 10^9$ клеток, аллогенных Т-ЦТЛ — $1,4 \times 10^9$ клеток (всего 6 введений).

В ходе контрольного МРТ-исследования, выполненного в октябре 2016 г. (после 2 введений дендритной вакцины), отмечена разнонаправленная динамика: контрольный очаг в области заднего рога левого бокового желудочка уменьшился с 27×19 до 25×17 мм, в заднем роге правого бокового желудочка увеличился с 6 до 10 мм в диаметре, в области III желудочка — с 10×8 до 13×8 мм. Отмечен полный регресс одного из очагов в области тела левого бокового желудочка. В области IV желудочка признаков опухолевой ткани не обнаружено. Очаги в спинном мозге сохранили прежние размеры. Иммунотерапия проводилась до середины января 2017 г., когда по данным МРТ были констатированы явная прогрессия всех очагов и появление новых метастазов в головном и спинном мозге. В связи с неэффективностью лечения и риском развития инфекционных осложнений после интратекальных введений иммунотерапия была прекращена.

Второй каскад метастазирования (2017). В дальнейшем противоопухолевое лечение не проводилось в связи с крайне высоким риском развития осложнений и предполагаемой малой его эффективностью. С середины апреля 2017 г. у пациентки появились жалобы на нарушение походки, снижение остроты зрения, непроизвольное мочеиспускание, значительное ухудшение краткосрочной памяти. По данным МРТ головного мозга с контрастированием от 25.04.2017 выявлено увеличение отдельных, ранее определявшихся образований в пределах головного и спинного мозга по сравнению с МРТ от 31.03.2017. В области III желудочка с распространением в полость турецкого седла обнаружен метастаз, слабо накапливающий контрастное вещество, размерами $49 \times 32 \times 28$ мм. Другие наиболее крупные очаги (в области заднего рога левого бокового желудочка размерами 31×22 мм и рецидивная метастатическая опухоль в области IV желудочка размерами 19×14 мм) не накапливали контрастное вещество.

Клинически у больной отмечались дезориентированность во времени и снижение критики к собственному состоянию. Появился альтернирующий синдром (полуптоз слева при повышении сухожильных рефлексов справа), снижение мышечной силы в проксимальных отделах конечностей, больше в ногах. Отмечена туловищная и локомоторная атаксия. Наблюдались нарушения краткосрочной памяти и функции тазовых органов по типу недержания. Индекс Карновского составил 60 %. Дексаметазон пациентка не получала.

В Национальном медицинском исследовательском центре им. Н.Н. Блохина проведено 4-е хирургическое вмешательство с целью вентрикулярной декомпрессии. 10.05.2017 г. выполнены рекраниотомия в правой лобно-теменной области, трансфораминальное удаление обширной метастатической опухоли в области III желудочка с рассечением правой колонки свода мозга, установка резервуара Омма в полость правого бокового желудочка (рис. 4).

Гистологическое заключение: разрастания атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли с массивными очагами некроза. После операции у больной развилась умеренная кома. Тяжесть состояния была обусловлена тесной взаимосвязью опухоли и структуры III желудочка, дисциркуляторными нарушениями в мезодизэнцефальной области с усилением альтернирующего синдрома, развитием несахарного диабета центрального генеза, а также правосторонней нижнедолевой пневмонии и гнойного бронхита. Смерть констатирована 25 мая 2017 г. Продолжительность жизни пациентки от момента диагностики опухоли составила 109 мес.

Обсуждение

Сложность постановки морфологического диагноза

Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли макроскопически схожи с нейроэктодермальными опухолями: они мягкоэластической консистенции, розовато-красные или синюшные, с большим количеством кровоснабжающих сосудов. Поэтому АТРО после гистологического исследования часто ошибочно принимают за примитивную нейроэктодермальную опухоль. Окончательный диагноз можно поставить по результатам иммуногистохимического и/или молекулярно-генетического исследований [12, 13].

Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли почти всегда экспрессируют ЕМА (epithelial membrane antigen, маркер эпителиальной ткани), виментин (маркер мезенхимального происхождения клеток), гладкомышечный актин, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP). При этом не наблюдается иммуногистохимического окрашивания INI-1 (белкового компонента ремодулирующего хроматин комплекса *hSWI/SNF*), маркеры герминативно-клеточных опухолей также не экспрессируются. Для АТРО характерна высокая пролиферативная активность; индекс пролиферативной активности Ki 67/MIB-1 может составлять 80 % [4, 12–14]. Для возникновения данной патологии необходима мутация либо в ремодулирующем хроматин комплексе *SMARCB1/INI1* либо, что бывает реже, в *SMARCA4/BRG1*; одна из них и выявляется в подавляющем большинстве случаев АТРО [15].

Активная хирургическая тактика

При мультифакторном анализе наибольшее влияние на увеличение медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов имеют такие факторы, как высокодозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичных ГСК, ЛТ и комбинированная терапия. При этом интратекальная ХТ не ассоциируется с улучшением показателей выживаемости. Наличие отдаленных метастазов является фактором, ухудшающим прогноз заболевания [2, 3]. При тотальном удалении первичной опухоли отмечается увеличение 2-летней выживаемости до 60 %

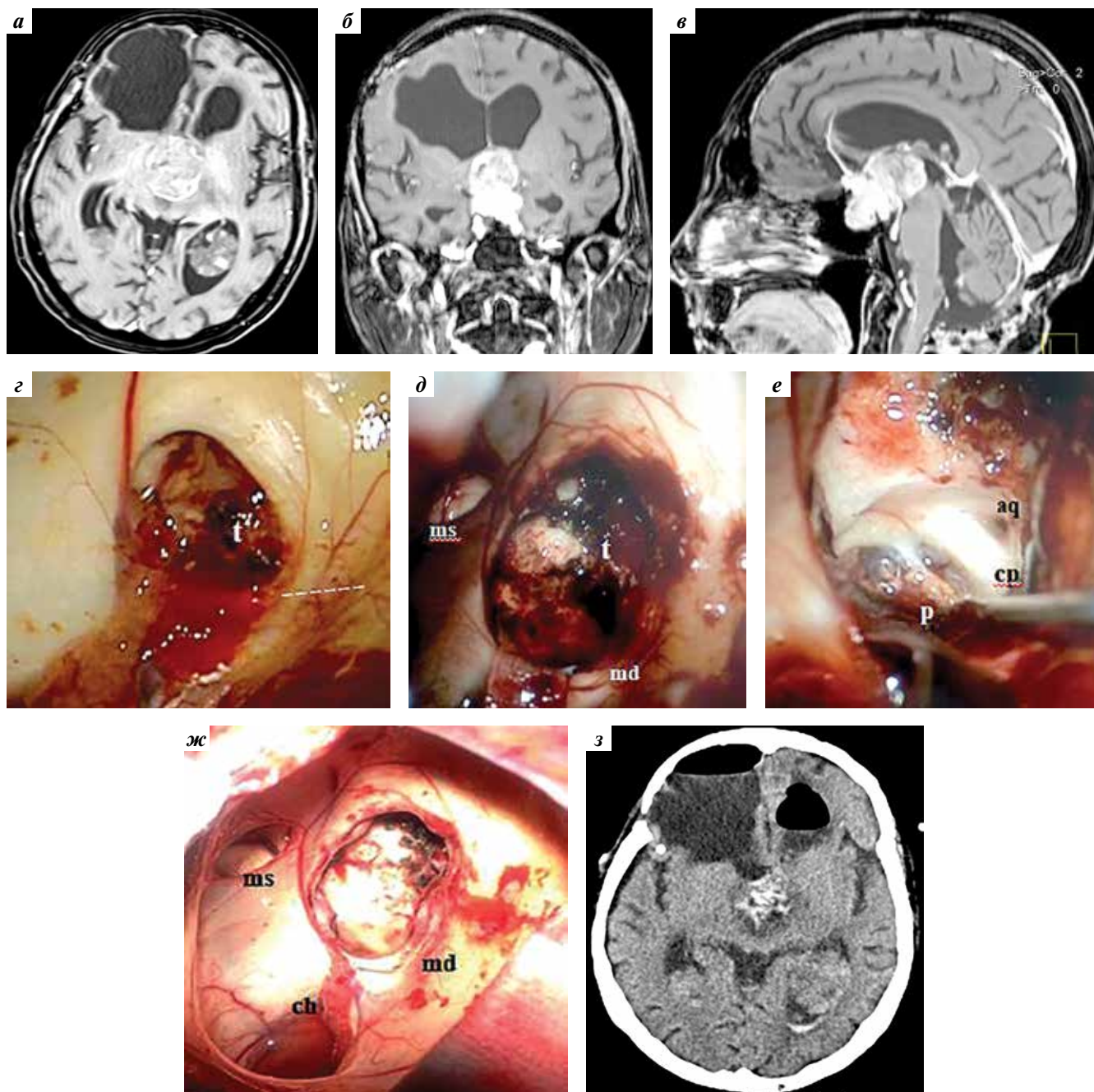


Рис. 4. Второй каскад метастазирования, удаление очага в III желудочке с декомпрессивной целью. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием в режиме T1 от апреля 2017 г., перед 4-й операцией: а – внутрижелудочковые метастазы в области боковых и III желудочков; б, в – метастаз, заполняющий весь просвет III желудочка с окклюзией межжелудочковых отверстий. Операционные фото: г – пролабирование опухоли (t) из III желудочка через правое межжелудочковое отверстие (пунктиром отмечена проекция колумнотомии); д – удаление опухоли (t) после рассечения колонны свода; е – вид III желудочка после трансфораминального удаления основного массива опухоли (определяются интактные задняя спайка мозга (cp), спайка поводков и эпифиз (p), свободный вход в водопровод мозга (aq)); ж – панорамный вид раны после удаления опухоли с декомпрессией III желудочка, освобождения межжелудочковых отверстий (md, ms) с интактной задней стенкой III желудочка (определяется ход ворсинчатого сплетения (ch) к области желудочкового треугольника); з – контрольная компьютерная томография через 1 сут после операции

Fig. 4. Second metastatic cascade, removal of a lesion in ventricle III with the aim of decompression. T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain performed in April of 2017 prior to the 4th surgery: а – intraventricular metastases in the lateral and 3rd ventricles; б, в – metastasis filling ventricle III with occlusion of interventricular foramens. Operative photo: г – tumor prolapse (t) from ventricle III through the right interventricular foramen (dashed line shows columnotomy projection); д – tumor removal (t) after dissection of the cranial vault column; е – ventricle III after transforaminal removal of the main tumor mass (intact epithalamic commissure (cp), commissure of habenulae and epiphysis (p), free access to the cerebral aqueduct are visible (aq)); ж – panoramic view of the wound after tumor removal with decompression of the 3rd ventricle, freeing of the interventricular foramens (md, ms) with intact posterior wall of ventricle III (choroid plexus path (ch) to the area of the ventricular trigone is visible); з – control magnetic resonance imaging 1 day after the surgery

по сравнению с группой больных без тотального удаления опухоли (21,7 %) [5].

Иммунотерапия

В настоящее время есть лишь единичные работы, описывающие интратекальное введение донорских и аутологичных Т-ЦТЛ у больных со специфическим поражением ЦНС при гемобластозах, а также интратекальное введение аутологичных Т-ЦТЛ при злокачественных глиомах [16–19].

Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли содержат опухолевые стволовые клетки, которые подавляют иммунитет и устойчивы к традиционной ХТ и ЛТ. Для АТРО, в отличие от глиобластомы, характерны умеренная инфильтрация CD68⁺-макрофагов/микроглии и CD4⁺-клеток, высокая инфильтрация CD8⁺-Т-клеток, низкое отношение CD4⁺/CD8⁺, присутствие эозинофилов во всех образцах ткани АТРО, что говорит о высокой эффекторной активности опухолевого иммунного окружения и наличии точек приложения для адъювантной иммунотерапии [20]. Инфильтрация опухолей макрофагами и дендритными клетками в целом связана с плохими клиническими результатами. Т-клеточная инфильтрация опухолей и их метастазов является предпосылкой для получения положительных результатов, хотя не все инфильтрирующие опухоль Т-клетки обладают противоопухолевым потенциалом. В целом инфильтрация опухоли CD8⁺-Т-клетками связана с благоприятным прогнозом, тогда как ее высокая насыщенность CD4⁺-клетками может быть отрицательным предиктором [21].

Так, S.W. van Gool и соавт. среди 7 пациентов (6 из них младше 2 лет), получивших вакцину с аутологичными

дендритными клетками в концентрации 2×10^7 клеток на вакцину, отметили длительную выживаемость у 3 больных: 143, 138 и 46 мес [22]. Один из них был вакцинирован во время первичной терапии, а 2-й — после прогрессирования заболевания. Два проанализированных пациента показали положительный CD8⁺-Т-клеточный ответ после вакцинации.

Еще одним направлением иммунотерапии пациентов с АТРО является применение анти-PD-1-блокаторов (PD-1 — рецептор программируемой клеточной гибели 1) в связи с более высокими уровнями экспрессии PD-1 и PD-L1 (лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1) в АТРО по сравнению с другими первичными злокачественными новообразованиями у детей, такими как эпендимомы, глиомы высокой степени злокачественности и медуллобластомы [23].

Заключение

В данном наблюдении продемонстрирован один из самых больших показателей продолжительности жизни у больных с АТРО при относительно высоком качестве жизни, при этом уделено внимание проблеме сложности дифференциальной диагностики ПНЭО и АТРО, а также обозначена возможность длительного выживания пациентов с данной патологией благодаря комплексному подходу, включая последовательное активное хирургическое лечение первичной опухоли, рецидивной опухоли, симптомных метастазов и проведение комбинированной клеточной иммунотерапии дендритными клетками и Т-ЦТЛ. Однако вопрос об иммунотерапии АТРО остается открытым и подлежит дальнейшему обсуждению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Зубаровская Л.С. и др. Результаты мультицентрового лечения атипичной тератоид-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей до 3 лет. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021;20(2):121–32. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-121-132
2. Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S. et al. The results of multicenter treatment of atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children under 3 years. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2021;20(2):121–32. (In Russ.) DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-121-132
3. Lau C.S., Mahendraraj K., Chamberlain R.S. Atypical teratoid/rhabdoid tumors: a population-based clinical outcomes study involving 174 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973–2010). Cancer Manag Res 2015;7:301–9. DOI: 10.2147/CMAR.S88561
4. Schrey D., Carceller Lechón F., Malietzis G. et al. Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature. J Neurooncol 2016;126(1):81–90. DOI: 10.1007/s11060-015-1904-0
5. Dardis C., Yeo J., Milton K. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: two case reports and an analysis of adult cases with implications for pathophysiology and treatment. Front Neurol 2017;8:247. DOI: 10.3389/fneur.2017.00247
6. Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A.S. et al. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. Eur J Cancer 2012;48(3):353–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.005
7. Пьянзин С.Ю., Сивцова Е.В. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль головного мозга у детей. Нейрохирургия 2007;4:47–50. Pyanzin S.Yu., Sivtsova E.V. Atypical teratoid-rhabdoid brain tumor in children. Neyrokhirurgiya = Neurosurgery 2007;4:47–50. (In Russ.)
8. Appaji L., Aruna Kumari B.S., Babu K.G. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: Case series from a regional Tertiary Care Cancer Centre in South India. J Cancer Res Ther 2017;13(6):1015–22. DOI: 10.4103/0973-1482.174536
9. Lee J., Kim D.S., Han J.W., Suh C.O. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in children treated with multimodal therapies: The necessity

- of upfront radiotherapy after surgery. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12). DOI: 10.1002/pbc.26663
9. Fischer-Valuck B.W., Chen I., Srivastava A.J. et al. Assessment of the treatment approach and survival outcomes in a modern cohort of patients with atypical teratoid rhabdoid tumors using the National Cancer Database. *Cancer* 2017;123(4):682–7. DOI: 10.1002/cncr.30405
10. Slavc I., Chochołous M., Leiss U. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. *Cancer Med* 2014;3(1):91–100. DOI: 10.1002/cam4.161
11. Ardon H., De Vleeschouwer S., Van Calenbergh F. et al. Adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for children with malignant brain tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(4):519–25. DOI: 10.1002/pbc.22319
12. Burger P.C., Yu I.T., Tihan T. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Am J Surg Pathol* 1998;22(9):1083–92. DOI: 10.1097/0000478-199809000-00007
13. Rorke L.B., Packer R., Biegel J. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood. *J Neurooncol* 1995;24(1):21–8. DOI: 10.1007/BF01052653
14. Strother D. Atypical teratoid rhabdoid tumors of childhood: diagnosis, treatment and challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5(5):907–15. DOI: 10.1586/14737140.5.5.907
15. Hasselblatt M., Isken S., Linge A. et al. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than SMARCB1 aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52(2):185–90. DOI: 10.1002/gcc.22018
16. Meuleman N., Ahmad I., Duvillier H. et al. Intrathecal donor lymphocyte infusion for the treatment of suspected refractory lymphomatous meningitis: a case report. *Eur J Haematol* 2006;77(6):523–6. DOI: 10.1111/j.0902-4441.2006.t01-1-EJH2498.x
17. Neumann M., Blau I.W., Burmeister T. et al. Intrathecal application of donor lymphocytes in leukemic meningeosis after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2011;90(8):911–6. DOI: 10.1007/s00277-011-1171-x
18. Mayumi A., Sawada A., Ioi A. et al. Intrathecal infusion of haploidentical non donor lymphocytes for central nervous system leukemic relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(2):e129–32. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000937
19. Neuwelt E.A., Clark K., Kirkpatrick J.B., Toben H. Clinical studies of intrathecal autologous lymphocyte infusions in patients with malignant glioma: a toxicity study. *Ann Neurol* 1978;4(4):307–12. DOI: 10.1002/ana.410040404
20. Lu J.Q., Wilson B.A., Yong V.W. et al. Immune cell infiltrates in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Can J Neurol Sci* 2012;39(5):605–12. DOI: 10.1017/s031716710001533x
21. Talmadge J.E. Immune cell infiltration of primary and metastatic lesions: mechanisms and clinical impact. *Semin Cancer Biol* 2011;21(2):131–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.12.002
22. Van Gool S.W., Holm S., Rachor J. et al. Immunotherapy in atypical teratoid-rhabdoid tumors: Data from a survey of the HGG-Immuno Group. *Cytotherapy* 2016;18(9):1178–86. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.06.004
23. Hwang K., Koh E.J., Choi E.J. et al. PD-1/PD-L1 and immune-related gene expression pattern in pediatric malignant brain tumors: clinical correlation with survival data in Korean population. *J Neuro-oncol* 2018;139(2):281–91. DOI: 10.1007/s11060-018-2886-5

Вклад авторов:

В.Б. Карахан: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Прохоренко, И.С. Долгополов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Г.Л. Менткевич: обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Севян: обзор публикаций по теме статьи;

Д.М. Белов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

V.B. Karakhan: article writing, review of publications on the topic of the article;

E.V. Prozorenko, I.S. Dolgoplov: obtaining data for analysis, analysis the data obtained, article writing;

G.L. Mentkevich: review of publications on the topic of the article;

N.V. Sevyan: review of publications on the topic of the article;

D.M. Belov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Г.Л. Менткевич / G.L. Mentkevich: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0791>

И.С. Долгополов / I.S. Dolgoplov: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 05.04.2022. **Принята к публикации:** 13.05.2022.

Article submitted: 05.04.2022. **Accepted for publication:** 13.05.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-136-140



Редкий случай первичной муцинозной карциномы кожи глазного века

Д.Л. Ротин, О.В. Паклина, Е.И. Закурдаев, И.О. Тинькова

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Евгений Иванович Закурдаев ezakurdaev@yandex.ru

Введение. Первичная муцинозная карцинома кожи глазного века – редкая аденокарцинома кожных желез. Эта опухоль редко метастазирует, но часто рецидивирует.

Цель работы – описать редкий клинический случай первичной муцинозной карциномы кожи глазного века, представить макроскопическую, гистологическую и иммуногистохимическую картины данной патологии.

Клинический случай. Мужчина 66 лет обратился за медицинской помощью по поводу новообразования нижнего века. Макроскопически обнаружен подкожный узел размерами 1,2 × 1,0 см, на разрезах – желто-коричневого цвета, студенистый. При микроскопическом исследовании выявлено, что опухоль состоит из островков эпителиальных клеток, окруженных «озерами» муцина. Иммуногистохимическое исследование показало наличие в опухолевых клетках экспрессии CK7, эстрогена, p53 и отсутствие экспрессии CK20. На основании данных макро-, микроскопического и иммуногистохимического исследований диагностирована первичная муцинозная карцинома кожи глазного века. Выявленные морфологические признаки этой опухоли позволяют дифференцировать ее от метастаза рака.

Заключение. Первичную муцинозную карциному кожи необходимо дифференцировать с метастазом муцинозной карциномы молочной или грудной железы, легкого, толстого кишечника и др. Макро- и микроскопические признаки этой опухоли субъективны. Более надежным диагностическим инструментом является иммуногистохимическое исследование.

Ключевые слова: глазное веко, первичная муцинозная аденокарцинома, метастатическая аденокарцинома

Для цитирования: Ротин Д.Л., Паклина О.В., Закурдаев Е.И., Тинькова И.О. Редкий случай первичной муцинозной карциномы кожи глазного века. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):136–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-136-140

A rare case of primary adenocarcinoma of the eyelid

D.L. Rotin, O.V. Paklina, E.I. Zakurdaev, I.O. Tin'kova

S.P. Botkin Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinsky proezd, 125284 Moscow, Russia

Contacts: Evgeny Ivanovich Zakurdaev ezakurdaev@yandex.ru

Introduction. Primary mucinous carcinoma of the eyelid skin is a rare adenocarcinoma of skin glands. This tumor rarely metastasizes but frequently recurs.

The study objective is to describe a rare clinical case of primary mucinous carcinoma of the eyelid skin, present macroscopic, histological and immunohistological descriptions of this pathology.

Clinical case. Male, 66 years old, sought medical care due to a neoplasm of the lower eyelid. Macroscopically a subcutaneous node 1.2 × 1.0 cm was observed, of yellow-brown color, gelatinous in section. Microscopic examination showed that the tumor consists of islands of epithelial cells surrounded by mucinous “lakes”. Immunohistochemical examination showed CK7, estrogen, p53 expression in the tumor cells, as well as absence of CK20 expression. Based on the data of macro-, microscopic and immunohistochemical examinations, primary mucinous carcinoma of the eyelid skin was diagnosed. Observed morphological signs of this tumor allow to differentiate it from cancer metastasis.

Conclusion. Primary mucinous carcinoma of the skin should be differentiated from metastasis of mucinous carcinoma of the breast, lung, colon, et al. Macro- and microscopic signs of this tumor are subjective. Immunohistochemical examination is a more reliable diagnostic tool.

Keywords: eyelid, primary mucinous adenocarcinoma, metastatic adenocarcinoma

For citation: Rotin D.L., Paklina O.V., Zakurdaev E.I., Tin'kova I.O. A rare case of primary adenocarcinoma of the eyelid. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(3):136–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-136-140

Введение

Первичная муцинозная карцинома кожи — редкая опухоль эккринных и апокринных желез. По данным N.N. Sogor и соавт. [1], она встречается в 0,07 случая на 1 млн населения. Согласно S.M. Tillit и соавт. [2] доля муцинозной карциномы среди всех опухолей кожи составляет 0,01 %. Это новообразование кожи диагностируется как у женщин, так и у мужчин, но несколько чаще наблюдается у последних. Возрастной диапазон заболевших варьирует от 50 до 70 лет [3].

Муцинозный рак кожи может возникнуть практически в любой анатомической области, но чаще его выявляют в коже век (41 % случаев), чуть реже — в других областях лица (14 % случаев) и волосистой части головы (17 % случаев) [4]. Столь высокая частота развития первичной муцинозной карциномы в коже век в какой-то степени объясняется высокой концентрацией и разнообразием железистых структур в этой области (эккринные железы, апокринные железы Молля, добавочные слезные железы Краузе и Вольфринга, сальные железы — мейбомиевы и Цейса) [5], однако окончательных выводов по данному вопросу пока нет.

Муцинозная карцинома кожи обычно растет медленно, в течение нескольких месяцев или даже лет, и на момент обращения пациента за медицинской помощью представляет собой папулу, узел или кисту размером от 0,7 до 8,0 см [6]. P.A. Kumar и соавт. [7] объясняют продолжительный рост первичной муцинозной карциномы слабой васкуляризацией опухоли из-за накопления в ней муцина и, как следствие, снижением питания опухолевых клеток.

По данным J. Maerki и соавт. [4], муцинозная карцинома кожи редко метастазирует, но сопряжена с высоким риском местного рецидива после хирургического иссечения (29,4 % случаев). B.C. Kelly и соавт. [8] отметили, что при данной патологии частота метастазов в регионарные лимфатические узлы варьирует от 5 до 15 %, а в отдаленные — от 2 до 7 %. Согласно A. Chauhan и соавт. [9], низкий метастатический потенциал первичной муцинозной карциномы также связан с небольшим количеством сосудов в опухоли.

Очень важно дифференцировать муцинозную карциному кожи с метастазами муцинозного рака других локализаций, для чего необходимо учитывать гистологическую картину, иммунофенотип и даже молекулярные нарушения в опухоли.

При первичной муцинозной карциноме кожи опухоль разделена фиброзными перегородками на камеры, заполненные муцином. Экстрацеллюлярный домен

муцина определяется с помощью PAS-реакции (periodic acid Schiff reaction), окрашивания альциановым синим (pH 2,5), муцикармином и коллоидным железом [9]. Среди муцина рассеянно находятся скопления опухолевых клеток различного морфологического вида (гнезда, островки, каналы, крибровые структуры и др.). Очень редко в просвете железисто-подобных структур опухоли муцин приобретает высокую плотность и выглядит как концентрические эозинофильные глобулы по типу псаммомных телец [10]. Опухолевые клетки имеют кубовидную форму, базалоидную цитоплазму, слегка гиперхромные ядра. Митозы в опухоли единичные. Вне новообразования в дерме встречаются железы с выводными протоками, выстланными пролиферирующим эпителием [3, 6, 8, 11].

Опухолевые клетки первичной муцинозной карциномы кожи экспрессируют CK7, эстроген (ER) и прогестерон (PR). Наличие экспрессии опухолевыми клетками p63 и SMA отличает данную патологию от метастаза рака молочной или грудной железы люминального типа. Негативная реакция опухолевых клеток с CK20 и CDX-2 позволяет исключить метастаз муцинозной карциномы толстой кишки, а с фактором транскрипции щитовидной железы 1 (TTF-1) — метастаз муцинозной аденокарциномы легкого [7, 10, 12].

Молекулярно-генетические особенности первичной муцинозной карциномы кожи мало исследованы. G. Bellezza и соавт. [13] указали на диплоидный характер ДНК опухолевых клеток и отсутствие белков p53 и c-erbB-2. R. Makela и соавт. [14] выявили мутацию гена *PALB2*, который участвует в BRCA/RAD51-зависимом пути репарации ДНК. В недавней публикации N. Mascagno и соавт. [15] описали мутации генов повреждения/репарации ДНК (*BRD4*, *PPP4R2*, *RTEL1*), регуляции транскрипции/посттранскрипционного процессинга (*BRD4*, *RBM10*, *ZFXH3*, *SMYD3*) и супрессоров опухолей (*BRD4*, *TP53*, *TSC1*, *LATS2*).

В нашей патоморфологической практике выявлен случай муцинозного рака кожи нижнего века у мужчины. Учитывая редкость данной опухоли, было решено описать его.

Клинический случай

Мужчина, 66 лет, обратился за медицинской помощью в онкологическое отделение ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» по поводу новообразования нижнего века. В рамках клинического обследования проведена эксцизионная биопсия опухоли кожи нижнего века. Макроскопически она представляла собой узел рыхлой

консистенции размерами $1,2 \times 1,0$ см; на разрезе просматривалась слизь.

При гистологическом исследовании выявлено, что опухоль располагалась в дерме непосредственно под эпидермисом, имела многокамерный вид за счет отходящих от внутренней стенки тонких и толстых фиброзных перегородок с полнокровными сосудами (рис. 1).

Внутренняя поверхность опухоли и фиброзные перегородки на большем протяжении были выстланы уплощенным эпителием, очагово — пролиферирующим эпителием из 2 слоев клеток (люминальных и миоэпителиальных). Камеры опухоли были заполнены большим количеством экстрацеллюлярного муцина, в котором беспорядочно располагались мелкие гнезда, островки, канальцы, а также кривбиформные структуры из атипичных клеток. Клетки опухоли относительно мономорфные, кубовидной формы, с базофильной цитоплазмой, незначительной гиперхромазией ядер, единичными фигурами митозов. Вне опухоли выявлен выводной проток кожной железы с атипичной пролиферирующей эпителиальной выстилкой.

Иммунофенотип опухолевых клеток, расположенных в полях муцина, был следующим: CK7+, CK20–, ER+, p63+ (мозаичная экспрессия) (рис. 2).

Во внутренней эпителиальной выстилке опухоли клетки уплощенного эпителия не реагировали на описанные



Рис. 2. Экспрессия p63 единичными опухолевыми клетками первичной муцинозной карциномы кожи. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$

Fig. 2. p63 expression by individual tumor cells of primary cutaneous mucinous carcinoma. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$

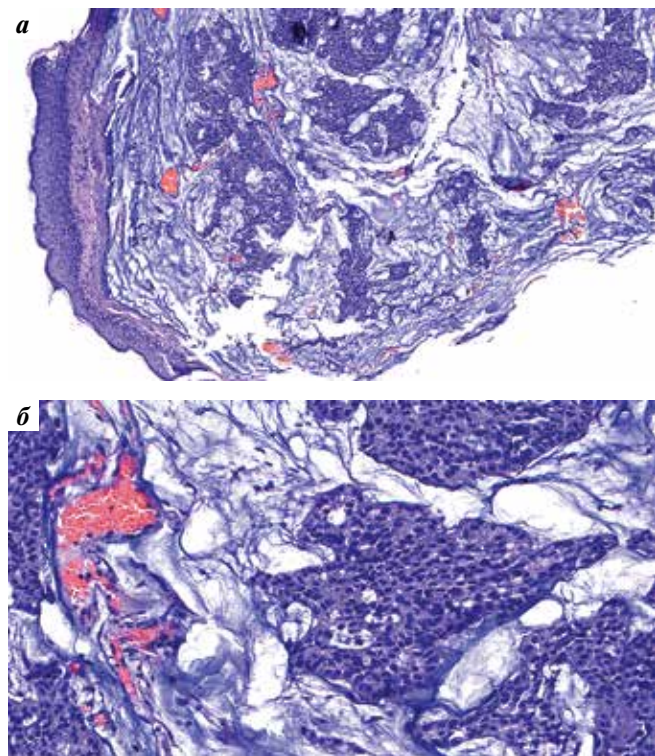


Рис. 1. Гистологическая картина первичной муцинозной карциномы кожи (окраска гематоксилином и эозином): а — $\times 10$; б — $\times 40$

Fig. 1. Histology of primary cutaneous mucinous carcinoma (hematoxylin and eosin staining): а — $\times 10$; б — $\times 40$

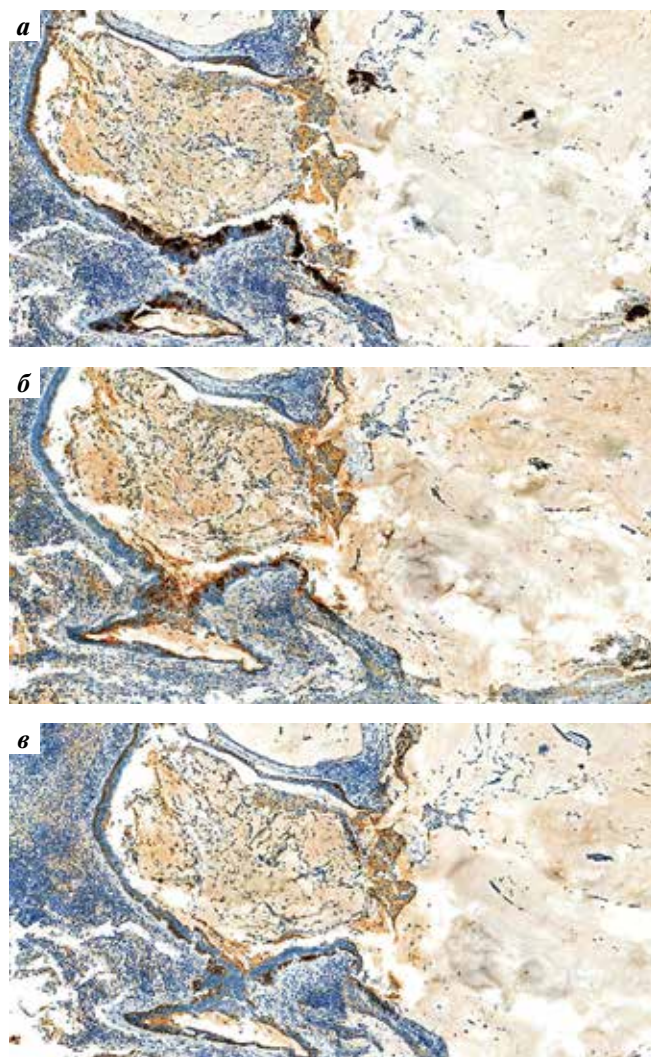


Рис. 3. Экспрессия CK7 (а), эстрогена (б) и p63 (в) клетками эпителиальной выстилки опухоли и клетками эпителия выводного протока расположенной рядом кожной железы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 10$

Fig. 3. CK7 (а), estrogen (б) and p63 (в) expression in cells of epithelial lining of the tumor and cells of the excretory duct of the neighboring skin gland. Hematoxylin and eosin staining. $\times 10$

выше антитела, однако в небольших фокусах атипичной пролиферации эпителия прослеживались люминальные клетки, экспрессирующие CK7 и ER, и подлежащие миоэпителиальные клетки, в которых был обнаружен p63. Аналогичная иммуногистохимическая картина наблюдалась и в эпителии выводного протока кожной железы, расположенной рядом с опухолью (рис. 3).

Обсуждение

Вопросы гистогенеза первичной муцинозной карциномы кожи довольно дискуссионны. При изучении морфологии опухоли часть ее эпителиальной выстилки была идентична эпителию расположенного рядом с опухолью выводного протока кожной железы, причем как гистологически, так и иммунофенотипически: пролиферирующие люминальные клетки экспрессировали CK7 и ER, а подлежащие миоэпителиальные — только p63. Опухолевые клетки в виде скоплений, рассеянных в муцине, тоже экспрессировали CK7 и ER. Более того, в некоторых скоплениях обнаружены клетки, экспрессирующие p63. По сути, это означает, что опухолевые клетки ранее находились в составе эпителиальной выстилки, а учитывая ее морфологическое сходство с протоковым эпителием, можно с определенной долей уверенности полагать, что исследованная муцинозная карцинома кожи развилась из атипично измененного выводного протока эккринной или апокринной железы.

Васкуляризация первичной муцинозной карциномы кожи — важный морфологический признак, определяющий риск развития рецидива и метастазов. В описанном случае опухоль была весьма хорошо васкуляризирована, поскольку имела большое количество кровеносных сосудов, располагающихся в тонких и толстых фиброзных перегородках. Это не совсем обычно, так как в большинстве случаев первичная муцинозная карцинома кожи отличается слабой васкуляризацией, а в связи с этим и низким злокачественным потенциалом [7, 9].

Муцин первичной муцинозной карциномы кожи представлен смесью кислых и нейтральных муцинов, как и в других муцинозных карциномах, но с преобладанием сиаломуцинов. Это контрастирует с муцинозным раком толстой кишки, яичника и легкого, при котором муцин в основном состоит из сульфомуцина

[16, 17]. Такие гистохимические различия стоит учитывать при дифференциальной диагностике первичной муцинозной карциномы кожи с метастатическими опухолями.

Метастазы муцинозного рака различных органов (легкого, толстой кишки, молочной железы и др.) в коже встречаются значительно чаще первичных муцинозных злокачественных опухолей кожи, однако следует признать, что метастазы в коже глаза — крайняя редкость, и все же даже в этом случае дифференциальная диагностика очень необходима и важна. Большую роль в дифференциальной диагностике первичной и метастатической муцинозной карциномы кожи играет иммуногистохимическое исследование.

При исключении метастаза муцинозной карциномы молочной или грудной железы такие маркеры, как CK7 и ER, не очень полезны, ведь они обычно экспрессируются и в том, и другом случае. Совсем другое дело p63: экспрессия этого белка часто выявляется в первичной опухоли и не характерна для метастаза. Однако есть сообщения [1, 18, 19] о низкой специфичности p63 при диагностировании первичной муцинозной карциномы кожи. Авторы ссылаются на вариабельность экспрессии этого белка вплоть до ее отсутствия.

Дифференциальная диагностика первичной муцинозной карциномы кожи с метастазами колоректальной карциномы проще: опухолевые клетки метастаза экспрессируют CK20, а клетки первичной опухоли кожи — нет [4]. В представленном случае не выявлена экспрессия опухолевыми клетками CK20, что говорит, скорее, о первичной муцинозной карциноме кожи.

Заключение

Таким образом, первичная муцинозная карцинома кожи глазного века — хоть и редкое, но встречающееся в рутинной практике новообразование, с которым может столкнуться любой патоморфолог, занимающийся диагностикой опухолей кожи. Эту патологию необходимо дифференцировать с метастазом муцинозной карциномы молочной или грудной железы, легкого, толстого кишечника и др. Макро- и микроскопические признаки этой опухоли субъективны. Более надежным диагностическим инструментом является иммуногистохимическое исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soror N.N., Lutaya I., Shah P. et al. A rare case of primary adenocarcinoma of the eyelid: case presentation and review of literature. Cureus 2021;13(7):e16580. DOI: 10.7759/cureus.16580
2. Tillit S.M., Iyer S.S.R., Grieser E.J., LiVecchi J.T. Treatment of recurrent primary cutaneous mucinous carcinoma of the eyelid with modified wide local excision. Case Rep Ophthalmol Med 2020;2020:5. DOI: 10.1155/2020/6668640
3. Kamalpour L., Brindise R.T., Nodzenski M. et al. Primary cutaneous mucinous carcinoma: a systematic review and meta-analysis of outcomes after surgery. JAMA Dermatol 2014;150(4):380–4. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.6006

4. Maerki J., Ahmed S., Lee E. Primary mucinous carcinoma of the skin. *Eplasty* 2013;13:ic47.
5. Mardi K., Diwana V.K. Primary cutaneous mucinous carcinoma: a rare entity. *Indian Dermatol Online J* 2011;2(2):82–4. DOI: 10.4103/2229-5178.85997
6. Peer J. Pathology of eyelid tumors. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(3):177–90. DOI: 10.4103/0301-4738.181752
7. Kumar P.A., Paulraj S., Hahn S.S., Sivapiragasam A. Primary mucinous adenocarcinoma of the upper eyelid in an african american female: a rare clinical entity. *Cureus* 2019;11(11):e6254. DOI: 10.7759/cureus.6254
8. Kelly B.C., Koay J., Driscoll M.S. et al. Report of a case: primary mucinous carcinoma of the skin. *Dermatol Online J* 2008;14(6):4.
9. Chauhan A., Ganguly M., Takkar P., Dutta V. Primary mucinous carcinoma of eyelid: a rare clinical entity. *Indian J Ophthalmol* 2009;57:150–2. DOI: 10.4103/0301-4738.45509
10. Saha D., Khadilkar U.N., Pai R.R., Kumar A. Primary mucinous carcinoma of skin with psammoma bodies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:367–9. DOI: 10.4103/0378-6323.136952
11. Saito Y., Ota K., Sumita Y. Primary mucinous carcinoma of the skin arising from the upper eyelid: a case report and literature review. *JPRAS Open* 2020;25:18–23. DOI: 10.1016/j.jpra.2020.04.002
12. Qureshi J.S., Salama M.E., Chitale D. et al. Primary cutaneous mucinous carcinoma: presence of myoepithelial cells as a clue to the cutaneous origin. *Am J Dermatopathol* 2004;26:353–8. DOI: 10.1097/00000372-200410000-00001
13. Bellezza G., Sidoni A., Bucciarelli E. Primary mucinous carcinoma of the skin *Am J Dermatopathol* 2000;22(2):166–70. DOI: 10.1097/00000372-200004000-00014
14. Makela R., Harma V., Fajardo N.B. et al. Ex vivo analysis of DNA repair targeting in extreme rare cutaneous apocrine sweat gland carcinoma. *Oncotarget* 2021;12(11):1100–9. DOI: 10.18632/oncotarget.27961
15. Macagno N., Sohler P., Kervarrec T. et al. Recent advances on immunohistochemistry and molecular biology for the diagnosis of adnexal sweat gland tumors. *Cancers* 2022;14(3):476. DOI: 10.3390/cancers14030476
16. Jain P., Mondal S.K., Sinha S.K. et al. Diagnostic and prognostic significance of different mucin expression, preoperative CEA, and CA-125 in colorectal carcinoma: a clinicopathological study. *J Nat Sci Biol Med* 2014;5(2):404–8. DOI: 10.4103/0976-9668.136207
17. Ali U., Nagi A.H., Naseem N., Ullah E. Mucin histochemistry in tumours of colon, ovaries and lung. *Archives of Histology and Cytology* 2013;7(3):163. DOI: 10.4172/2157-7099.1000163
18. Sariya D., Ruth K., Adams-McDonnell R. et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer centre. *Arch Dermatol* 2007;143(5):613–20. DOI: 10.1001/archderm.143.5.613
19. Levy G., Finkelstein A., McNiff J.M. Immunohistochemical techniques to compare primary vs. metastatic mucinous carcinoma of the skin *J Cutan Pathol* 2010;37(4):411–5. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2009.01436.x

Вклад авторов

Д.Л. Ротин: консультирование по проведенным патоморфологическим исследованиям, обзор литературы по теме статьи;
О.В. Паклина: обзор литературы по теме статьи, выбор оптимального диагностического алгоритма, консультирование по проведенным патоморфологическим исследованиям, написание текста статьи;
Е.И. Закурдаев: обзор литературы по теме статьи, проведение и оценка патоморфологических исследований, написание текста статьи;
И.О. Тинькова: обзор литературы по теме статьи, оценка проведенных патоморфологических исследований.

Authors' contribution

D.L. Rotin: consulting on the conducted pathomorphological studies, a review of the literature on the topic of the article;
O.V. Paklina: review of the literature on the topic of the article, selection of the optimal diagnostic algorithm, consulting on the conducted pathomorphological studies, article writing;
E.I. Zakurdaev: literature review on the topic of the article, conducting and evaluating pathomorphological studies, article writing;
I.O. Tinkova: a review of the literature on the topic of the article, an assessment of the pathomorphological studies carried out.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Л. Ротин / D.L. Rotin: <https://orcid.org/0000-0003-3386-0077>
О.В. Паклина / O.V. Paklina: <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>
Е.И. Закурдаев / E.I. Zakurdaev: <https://orcid.org/0000-0001-8613-9609>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 30.04.2022. **Принята к публикации:** 27.05.2022.

Article submitted: 30.04.2022. **Accepted for publication:** 27.05.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-141-148



Клинический случай хирургического лечения распространенного базальноклеточного рака кожи лица

Н.А. Шарафутдинова¹, Ш.И. Мусин^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, В.В. Ильин¹, Б.А. Ибрагимов¹, А.А. Измаилов^{1,2}, И.А. Шарифгалиев¹, Ф.Д. Зайнуллин¹

¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Наталья Анатольевна Шарафутдинова nat_sharafutdinova@mail.ru

Введение. Базальноклеточный рак кожи представляет собой наиболее распространенную форму немеланоцитарных злокачественных новообразований кожи. Основными методами лечения данной патологии являются локальные методы, такие как хирургический и лучевой. В редких случаях базальноклеточный рак кожи может приобретать местно-распространенный и/или метастатический характер.

Цель работы – продемонстрировать возможность реконструктивной хирургии при обширных дефектах после удаления местно-распространенных опухолей кожи лица, а также описать редкий случай метастазирования базальноклеточного рака кожи в регионарные лимфатические узлы.

Клинический случай. В данной статье представлен клинический случай лечения распространенного базальноклеточного рака кожи с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Со слов пациента, опухоль на коже левой скуловой области впервые появилась в 2007 г. За медицинской помощью больной не обращался. В 2017 г. по месту жительства было проведено иссечение новообразования. В 2018 г. пациент отметил повторный рост опухоли. В ноябре 2021 г., на момент первичного обращения в Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, она достигла размеров 7 × 5 см. Глубина инвазии составляла до 1,5 см, отмечались инфильтрация височной и жевательной мышц и деструкция скуловой кости. 18.11.2021 в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Башкортостан проведено широкое иссечение новообразования кожи с резекцией скуловой дуги, паротидэктомией слева с устранением дефекта переднелатеральным лоскутом бедра. По данным гистологического исследования установлен базальноклеточный рак с наличием лимфоваскулярной и периневральной инвазий и прорастанием в жевательную мышцу и скуловую кость, а также выявлены метастазы карциномы в 2 лимфатических узлах с распространением за пределы капсулы.

Заключение. Внедрение ревазуляризованных лоскутов существенно расширяет возможности хирургического лечения данной группы пациентов в региональном онкологическом диспансере и обеспечивает удовлетворительные эстетические результаты за счет устранения обширных дефектов после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: метастатический базальноклеточный рак кожи, местно-распространенный рак кожи, ревазуляризованные лоскуты

Для цитирования: Шарафутдинова Н.А., Мусин Ш.И., Султанбаев А.В. и др. Клинический случай хирургического лечения распространенного базальноклеточного рака кожи лица. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):141–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-141-148

Clinical case of surgical treatment of advanced basal cell carcinoma of the skin on the face

N.A. Sharafutdinova¹, Sh.I. Musin^{1,2}, A.V. Sultanbayev¹, K.V. Menshikov^{1,2}, V.V. Ilyin¹, B.A. Ibragimov¹, A.A. Izmailov^{1,2}, I.A. Sharifgaliev¹, F.D. Zainullin¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan, Russia

Contacts: Natalia Anatolyevna Sharafutdinova nat_sharafutdinova@mail.ru

Introduction. Basal cell carcinoma is the most common type of non-melanocytic malignant tumors of the skin. The main treatment methods for this pathology are local methods such as surgery and radiation. In rare cases, basal cell carcinoma can become locally advanced and/or metastatic.

Aim. To demonstrate the possibility of reconstructive surgery for large defects after removal of locally advanced tumors of the face and describe a rare case of basal cell carcinoma metastasis into the regional lymph nodes.

Clinical case. The article presents a clinical case of treatment of basal cell skin cancer with metastases into the regional lymph nodes. According to the patient, tumor on the skin of the left cheekbone area first appeared in 2007. The patient did not seek medical help. In 2017, the tumor was resected at the local medical facility. In 2018, the patient noted repeat tumor growth. In November of 2021, when the patient first consulted at the Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Bashkortostan Republic, the tumor was 7 × 5 cm. Invasion depth was up to 1.5 cm, infiltration into the temporal and mastication muscles and destruction of the zygomatic bone were observed. On 18.11.2021 at Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Bashkortostan Republic, wide resection of the skin tumor with resection of the zygomatic arch, parotidectomy on the left with defect removal using anterolateral thigh flap was performed. Per histological examination, basal cell carcinoma with lymphovascular and perineural invasion and advancement into the masticator muscle and zygomatic bone was diagnosed, as well as carcinoma metastases in 2 lymph nodes with advancement beyond the capsule.

Conclusion. Implementation of revascularization flaps significantly widens choices for surgical treatment of this patient group in a regional oncological dispensary and gives satisfactory esthetic results due to removal of large defects after surgical intervention.

Keywords: metastatic basal cell skin cancer, locally advanced skin cancer, revascularized flaps

For citation: Sharafutdinova N.A., Musin Sh.I., Sultanbayev A.V. et al. Clinical case of surgical treatment of advanced basal cell carcinoma of the skin on the face. *Opukholy golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):141–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-141-148

Введение

В структуре злокачественных новообразований рак кожи занимает лидирующее место. Среди морфологических вариантов наиболее распространенной формой немеланоцитарных злокачественных новообразований кожи является базальноклеточный рак (БКР), который составляет до 80 %. Плоскоклеточный рак кожи встречается в 18–25 % случаев, другие морфологические формы – в 1–3 % [1]. Базальноклеточный рак кожи (БКРК) представляет собой опухоль, происходящую из эпителиальных клеток – базальных клеток (кератиноцитов) эпидермиса кожи и/или эпидермиса волосяных фолликулов. Данное новообразование характеризуется медленным ростом, локальным распространением и редким метастазированием [2]. Базальноклеточный рак кожи преимущественно возникает у пациентов старше 50 лет, особенно у тех, кто чаще подвергался воздействию ультрафиолетового излучения. Обычно данная опухоль развивается на открытых участках кожи, непосредственно подвергающихся воздействию солнечных лучей, в первую очередь на коже области головы и шеи [3, 4]. Частота появления метастазов составляет 0,01–0,55 %, поскольку опухолевые клетки, попавшие в ток крови, не способны к пролиферации из-за отсутствия фактора роста, вырабатываемого стромой опухоли. В случае метастазирования чаще всего наблюдается поражение лимфатических узлов (ЛУ) и легких [5]. При нерезектабельных формах БКРК методом выбора становится системная терапия ингибиторами Hedgehog-сигнального пути, которые обладают

высокой эффективностью и удовлетворительным профилем безопасности [6].

Основными методами лечения БКРК являются хирургическое вмешательство и лучевая терапия [5, 6]. Особую сложность в терапии данной патологии представляют местно-распространенные случаи, поскольку использование локальных методов лечения ограничено и/или носит обширный характер и не дает удовлетворительных функциональных и эстетических результатов [7]. Часто это связано с труднодоступной или неудобной для оперативного вмешательства локализацией БКРК (области уха, носа, периорбитальная область, волосистая часть головы), большой площадью поражения, риском формирования значительного дефекта покровных тканей и прилежащих анатомических структур (удаление всех структур лица или его части), рецидивами после применения локальных методов лечения [8].

Хирургическое вмешательство остается основным методом терапии БКРК. При выборе способа устранения дефекта чаще всего предпочтение отдается использованию местных перемещенных тканей: от простого сведения краев раны и применения различных вариантов регионарных лоскутов (ротационных, скользящих) до использования свободных лоскутов (кожных и реваскуляризированных).

Цель работы – продемонстрировать возможность реконструктивной хирургии при обширных дефектах после удаления местно-распространенных опухолей кожи лица, а также описать редкий случай метастазирования БКРК в регионарные ЛУ.

Клинический случай

Пациент С., 63 лет. Считает себя больным с 2007 г., когда обнаружил темное пятно на коже левой скуловой области. За медицинской помощью не обращался. Отмечал постепенный рост новообразования. В 2017 г., когда размер опухоли составлял около 1,0 см, обратился в районную поликлинику, где было проведено удаление опухоли кожи. Результаты гистологического исследования удаленного новообразования кожи отсутствуют. В 2018 г. отметил повторный рост новообразования. В ноябре 2021 г. впервые обратился в Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан. На момент осмотра на коже левой скуловой области определялся глубокий язвенный дефект с неровными нечеткими контурами размерами 7×5 см (глубина инвазии — 1,5 см) (рис. 1). В области дна раны определялась оголенная скуловая кость протяженностью 2 см с узурацией; периферические ЛУ не увеличены. Согласно данным цитологического исследования поставлен диагноз «базальноклеточный рак кожи».

По данным компьютерной томографии (КТ) челюстно-лицевой области, шеи и органов грудной клетки от 03.11.2021 в левой височно-скуловой области определяется кратерообразный дефект кожи диаметром не менее 70 мм с неровными контурами, наличием мягкотканной зоны в центральных отделах (размерами 32×12 мм



Рис. 1. Внешний вид пациента С., 63 лет, с базальноклеточным раком кожи до операции. Планируемые границы отступа и доступа к сосудам шеи

Fig. 1. Appearance of patient S., 63 years, with basal cell carcinoma of the skin prior to surgery. Planned margins of resection and access to neck vasculature

с неровной контурностью), вовлекающий височную и жевательную мышцы, денситометрической плотностью до +50 HU, неоднородно накапливающий йодсодержащий контрастный препарат с повышением денситометрической плотности до +120 HU, а также с контактной остеодеструкцией, остеоллизом скуловой кости на протяжении 37 мм (рис. 2).

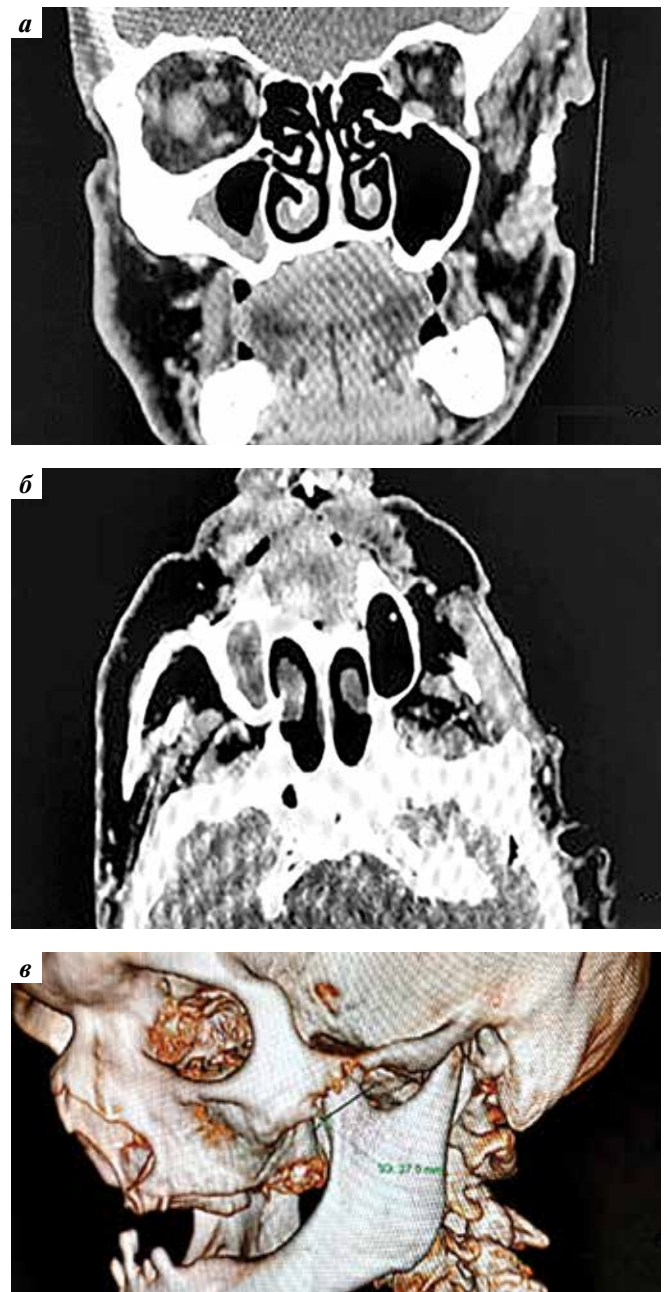


Рис. 2. Компьютерная томография челюстно-лицевой области, шеи и органов грудной клетки пациента С.: а — корональная проекция при мультипланарной реконструкции; б — аксиальный срез; в — 3D-реконструкция лицевого черепа

Fig. 2. Computed tomography of the maxillofacial area, neck and thoracic organs of patient S.: а — coronal projection in multiplanar reconstruction; б — axial section; в — 3D reconstruction of the facial skull

В задних отделах левой околоушной слюнной железы определяется патологическая зона размерами не менее $11 \times 9 \times 10$ мм, округлой формы, с нечеткими неровными контурами, частично выходящая за капсулу, сливающаяся с кожей, неоднородной структуры, с наличием в толще гиподенсивного компонента (зона некроза?) — может соответствовать измененному околоушному лимфатическому узлу (вероятнее всего метастаз). Кзади от вышеописанной патологической зоны (предположительно метастаза) определяется нижнеушной ЛУ округлой формы, размерами 8×7 мм, с волнистыми контурами, активно накапливающий йодсодержащий контрастный препарат с +40 до +118 HU (возможно, с метастатическим поражением) (рис. 3).

Установлен диагноз: рак кожи левой скуловой области, cT4aN2M0. В качестве основных вариантов лечения рассматривались хирургическое вмешательство и лучевая терапия. В ходе беседы пациент был информирован об эффективности того и другого метода, а также о возможных осложнениях и рисках. Решено провести оперативное лечение с устранением дефекта реваскуляризированным переднелатеральным лоскутом бедра, поскольку при данном распространении опухолевого процесса область лица является анатомической зоной, не располагающей достаточным запасом пластического материала.

В хирургическом отделении № 6 (опухолей головы и шеи) Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Башкортостан 18.11.2021 проведено широкое иссечение новообразования кожи с резекцией скуловой дуги, скуловой и жевательной мышцы, паротидэктомией, селективной шейной лимфодиссекцией (I–II уровни шеи) слева с устранением дефекта переднелатеральным лоскутом бедра справа. На резекционном этапе в левой околоушной области и на шее выполнен разрез кожи по методу Brawn. Выделен ствол лицевого нерва по методу Редона. При ревизии в толще левой око-

лоушной слюнной железы определялись увеличенные плотные ЛУ. Проведена паротидэктомия слева (с резекцией глазничной ветви лицевого нерва). С отступом от видимых границ опухоли 1 см в скуловой, щечной, височной, околоушной областях и области нижнего века левого глаза выполнен разрез кожи и подлежащих тканей с пересечением височной и жевательной мышц до височной кости и венечного отростка нижней челюсти. Пересечена скуловая дуга в области скуловисочного и скулочелюстного швов с резекцией латеральной стенки орбиты. Препарат удален единым блоком в пределах здоровых тканей. Клетчатка шеи I и II уровня мобилизована с сохранением внутренней яремной вены, добавочного нерва, лицевой артерии и всех притоков яремной вены (рис. 4).

На бедре справа с помощью ультразвукового дуплексного сканирования заранее маркированы 2 кожных перфоранта нисходящей ветви медиальной артерии, огибающей бедренную кость (рис. 5). Препарирован переднелатеральный лоскут бедра с 2 перфорантными сосудами, его ножка выделена на протяжении 7 см. Лоскут отсечен (его сосуды промыты раствором гепарина) и реваскуляризирован к лицевой артерии и стволу лицевой вены. Общее время ишемии лоскута составило 120 мин. Он фиксирован к донорской зоне узловыми швами, также узловыми швами ушита донорская рана.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Лоскут жизнеспособен, светло-розового цвета. Зоны некроза отсутствуют (рис. 6).

Гистологическое заключение: базальноклеточная карцинома кожи. В сосочковом слое дермы выявлены разделенные прослойками фиброзированной стромы мелкие комплексы,



Рис. 3. Компьютерная томография патологической зоны, аксиальный срез. Метастатическое поражение нижнеушного лимфатического узла
Fig. 3. Computed tomography of the pathological area, axial section. Metastatic lesion in the infraauricular lymph node



Рис. 4. Дефект лица после резекционного этапа
Fig. 4. Facial defect after the resection stage

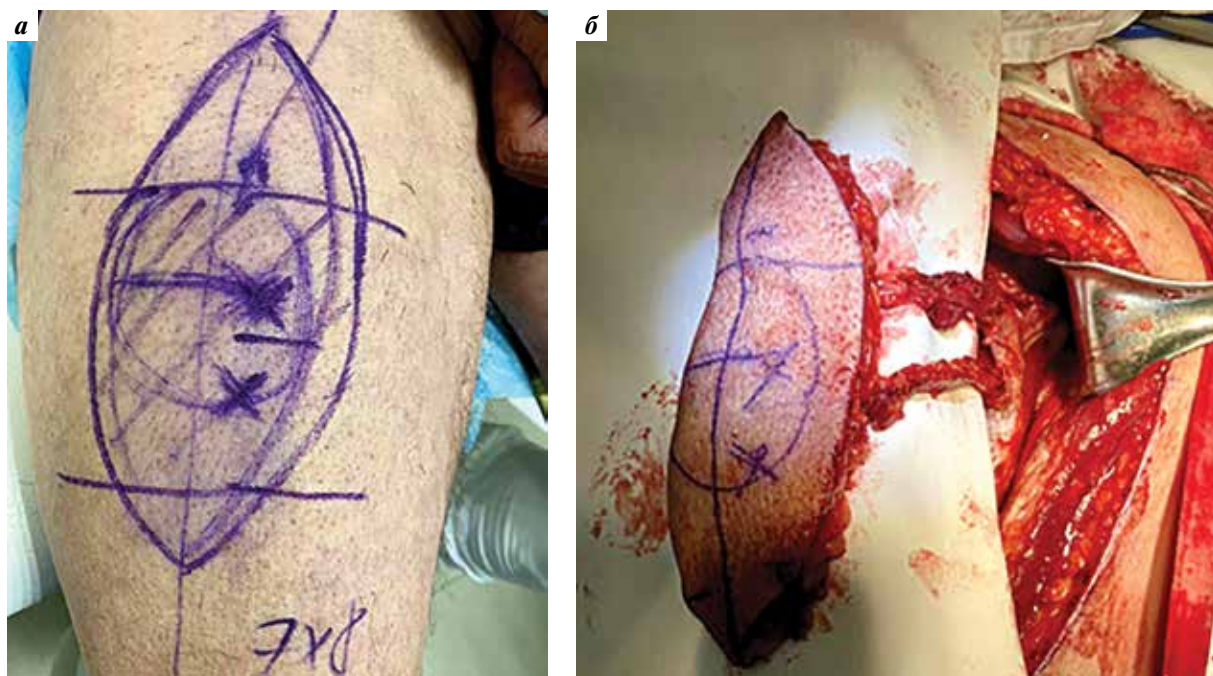


Рис. 5. Маркировка и выделение переднелатерального лоскута бедра: а — разметка лоскута в предоперационном периоде; б — препарированный переднелатеральный лоскут бедра

Fig. 5. Marking and harvesting of the anterolateral thigh flap: а — flap marking in the preoperative period; б — prepared anterolateral thigh flap



Рис. 6. Внешний вид пациента С.: а — на 1-е сутки после операции; б — на 12-е сутки после операции

Fig. 6. Appearance of patient S.: а — on day 1 after surgery; б — on day 12 after surgery

образованные базалоидными клетками с незначительными проявлениями цитологической атипии, фигурами митоза в единичных клетках. Клетки периферических отделов опухолевых комплексов расположены палисадообразно, вокруг них определяются щелевидные участки ретракции стромы (рис. 7).

Выявлен метастаз базальноклеточной карциномы в ЛУ. Согласно гистологическому исследованию метастатического ЛУ лимфоидная ткань частично замещена комплексами опухоли, образованной базалоидными клетками с незначительными проявлениями цитологической атипии (рис. 8).

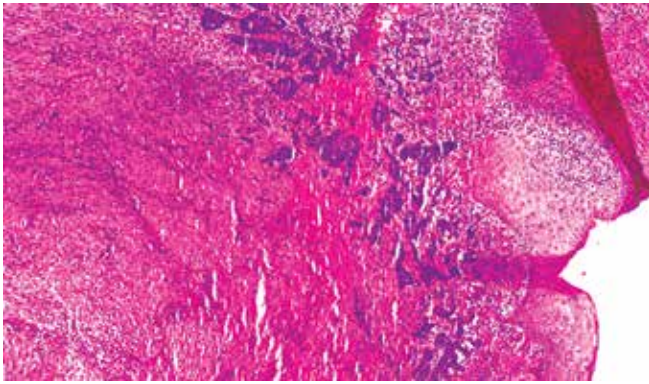


Рис. 7. Микропрепарат базальноклеточной карциномы кожи скуловой области. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 7. Histological section of basal cell carcinoma of the zygomatic region. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 100$

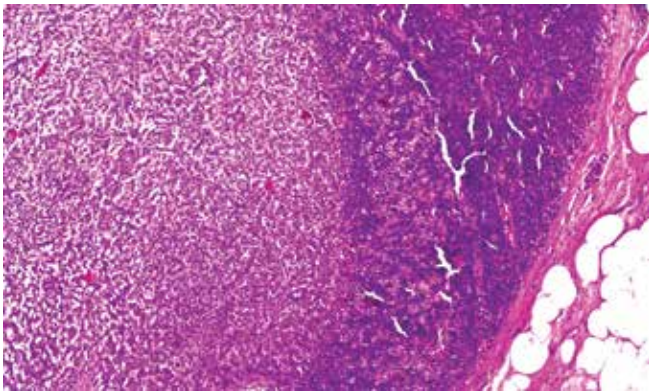


Рис. 8. Гистологическое исследование материала. Метастаз базальноклеточной карциномы в лимфатический узел. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 8. Histological examination of material. Metastasis of basal cell carcinoma to a lymph node. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 100$

С учетом неблагоприятных прогностических факторов в дальнейшем планируется послеоперационный курс лучевой терапии.

Обсуждение

Согласно данным статистики частота рецидива спустя 10 лет после удаления опухоли при первичном БКРК составляет 0,7 %, при распространенных рецидивных опухолях — 5,3 %, тогда как после проведенной лучевой терапии — 6,4 % [9].

Периневральная (ПНИ) и периваскулярная инвазия БКР встречается редко и может наблюдаться при агрессивных и рецидивирующих поражениях. Наличие ПНИ коррелирует с рецидивирующими очагами, длительностью заболевания и размерами очагов, а также с инвазией в глазницу. В исследовании, проведенном Z.B. Niazi и B.G. Lamberty, было зафиксировано менее 0,2 % случаев ПНИ БКР [10]. С.I. Brown и F.E. Perry установили, что частота ПНИ в случаях агрессивного БКР составила 3 %, что близко к аналогичному показателю при плоскоклеточном раке кожи [11]. Периневральное распространение БКРК чаще всего наблюдалось при рецидивирующих опухолях, расположенных в околоушных и скуловых областях [12]. В ходе исследования D. Ratner и E. Bagiella выявили значительно большее количество случаев ПНИ (3,8 %) [13]. I. Leibovitch и соавт. зафиксировали периневральное распространение более чем в 50 % случаев окологлазного БКР с инвазией в глазницу. При таких опухолях требуется обширное хирургическое вмешательство, а в некоторых случаях — и экзентерация [12].

Метастазирование БКР встречается крайне редко. Чаще всего поражаются ЛУ и легкие. Сообщалось также о метастазах в кости и легкие. К факторам риска метастазирования были отнесены ограниченная склеродермия, плоскоклеточная метаплазия и ПНИ [5]. H. Von Domarus и P.J. Stevens зафиксировали 5 случаев развития метастазов БКР, причем в 3 из них наблюдалась ПНИ или интраваскулярная инвазия [14]. В наблюдениях этих авторов плоскоклеточная дифференциация в первичных опухолях обнаружена не была, однако она встречалась у 2 из 5 пациентов с метастазирующим раком. В целом плоскоклеточная дифференциация встречалась в 15 % случаев первичных опухолей и метастатических поражений из 170 наблюдений в этой серии.

Заключение

В статье представлен редкий случай метастазирования БКРК в регионарные ЛУ. Было выявлено, что внедрение реваскуляризированных лоскутов существенно расширяет возможности хирургического лечения данной группы пациентов в региональном онкологическом диспансере и обеспечивает удовлетворительные эстетические результаты за счет устранения обширных дефектов после оперативного вмешательства.

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. Ed. 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. Рак кожи базальноклеточный и плоскоклеточный. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak-kozhi-bazalnokletochnyj-i-ploskokletochnyj.pdf>. Basal cell and squamous cell skin cancer. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. 2020. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak-kozhi-bazalnokletochnyj-i-ploskokletochnyj.pdf>.
3. Skoda A.M., Simovic D., Karin V. et al. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: a comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci* 2018;18(1):8–20. DOI: 10.17305/bjbm.2018.2756
4. Снарская Е.С., Полубояров А.А. Молекулярные механизмы развития базальноклеточной карциномы, ассоциированной с наследственными синдромами. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2014;3:4–8. Snarskaya E.S., Poluboyarov A.A. Molecular mechanisms of development of basal cell carcinoma associated with hereditary syndromes. *Rossiyskiy zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej* = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases 2014;3:4–8. (In Russ.).
5. Walling H.W., Fosko S.W., Geraminejad P.A. et al. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(3–4):389–402. DOI: 10.1023/B:CANC.0000031775.04618.30
6. Мусин Ш.И., Шарафутдинова Н.А., Султанбаев А.В. и др. Применение Hedgehog-ингибитора при базальноклеточном раке кожи: клинический случай. *Опухоли головы и шеи* 2021;11(1):109–14. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-109-114 Musin Sh. I., Sharafutdinova N.A., Sultanbaev A.V. et al. Hedgehog inhibitor in the treatment of basal cell skin cancer: case report. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(1):109–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-109-114
7. Tanese K. Diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20(2):13. DOI: 10.1007/s11864-019-0610-0
8. Решетов И.В., Маторин О.В., Бабаскина Н.В. Клинические характеристики и возможности лекарственной терапии неоперабельного местно-распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;3(2):44–8. Reshetov I.V., Matorin O.V., Babaskina N.V. Clinical characteristics and possibilities of drug therapy of inoperable locally advanced and metastatic basal cell skin cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena* = Oncology. Journal named after P.A. Herzen. 2014;3(2):44–8. (In Russ.).
9. Бройнингер Х., Белова И.А. Микроскопически контролируемая хирургия с трехмерным гистологическим контролем, тумесцентная локальная анестезия и внутрикожная шовная техника под натяжением в лечении злокачественных новообразований кожи. *Опухоли головы и шеи* 2018;8(3):21–36. DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-3-21-36
10. Niazi Z.B., Lamberti B.G. Perineural infiltration in basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 1993;46(2):156–7. DOI: 10.1016/0007-1226(93)90150-a
11. Brown C.I., Perry A.E. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2000;22(2):123–5. DOI: 10.1097/00000372-200004000-00006
12. Leibovitch I., McNab A., Sullivan T. et al. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology* 2005;112(4):717–23. DOI: 10.1016/j.optha.2004.11.036
13. Ratner D., Baghiella E. The efficacy of curettage in delineating margins of basal cell carcinoma before Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2004;30(5):821–2. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2003.29272.x
14. Von Domarus H., Stevens P.J. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(6):1043–60. DOI: 10.1016/s0190-9622(84)80334-5

Вклад авторов

Н.А. Шарафутдинова, Ш.И. Мусин: разработка концепции, анализ клинического случая, написание текста статьи;
А.В. Султанбаев, В.В. Ильин, Ф.Д. Зайнуллин: анализ клинического случая, написание текста статьи;
К.В. Меньшиков: разработка концепции, написание текста статьи;
Б.А. Ибрагимов, А.А. Измаилов: анализ рентгенологических данных, написание текста статьи;
И.А. Шарифгалиев: анализ патолого-анатомических данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

N.A. Sharafutdinova, Sh.I. Musin: concept development, clinical case analysis, article writing;
A.V. Sultanbayev, V.V. Ilyin, F.D. Zainullin: analysis of a clinical case, article writing;
K.V. Menshikov: development of the concept, article writing;
B.A. Ibragimov, A.A. Izmailov: analysis of radiological data, article writing;
I.A. Sharifgaliev: analysis of pathoanatomic data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Шарафутдинова / N.A. Sharafutdinova: <https://orcid.org/0000-0002-9174-4026>
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbayev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
В.В. Ильин / V.V. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0003-1334-5887>
Б.А. Ибрагимов / B.A. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-4586-7375>

А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

И.А. Шарифгалиев / I.A. Sharifgaliev: <https://orcid.org/0000-0002-8334-4639>

Ф.Д. Зайнуллин / F.D. Zainullin: <https://orcid.org/0000-0002-9220-1365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 13.02.2022. **Принята к публикации:** 30.03.2022.

Article submitted: 13.02.2022. **Accepted for publication:** 30.03.2022.

БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ

RESP NSE

ЛЕНВИМА® – препарат выбора для терапии прогрессирующего радиоiod-резистентного дифференцированного рака щитовидной железы^{1,3}



Быстрый:

Медиана времени до объективного ответа: 2 месяца²



Выраженный:

Частота объективного ответа: 64,8%²



Длительный:

Медиана выживаемости без прогрессирования: 18,3 месяца²



Перед назначением препарата Ленвима®, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, РУ ЛП 003398 от 29.12.2015 г.

Литература

1. Thyroid Carcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2020, February 2, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
2. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. The New England Journal of Medicine. 2015;372(7):621-630.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®: РУ ЛП 003398 от 29.12.2015 г.



ООО «Эйсai»
Россия, 117342, Москва,
Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, этаж 21, пом. 502
Бизнес-центр «Лотте»
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru

Реклама