

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Стентирование центральных
дыхательных путей в онкологии*

*Таргетная терапия анапластического
рака щитовидной железы*

*Протонная терапия при повторном
облучении рецидивных опухолей
органов головы и шеи*

4

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)

4
ТОМ 12
'22

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Редактор И.В. Пучкова
Корректор Е.С. Самойлова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Опухоли головы и шеи.
2022. Том 12. № 4. 1–120.

© 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 Лхамашренович, 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 Уральского государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск, Россия)

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

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

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

Зайцев Антон Михайлович, к.м.н., руководитель отделения нейроонкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «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

голова 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 ИПК ФМБА России (Москва, Россия)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

Кропотов Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, 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 Гази (Анкара, Турция)

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

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

Ирадж 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)

ОБЪЯВЛЕНИЕ



Уважаемые авторы!

С 2023 г. рассмотрение рукописи, поступившей от авторских коллективов для публикации в журнале, осуществляется на платной основе (Article Submission Charge). После рассмотрения и одобрения редакционной коллегией статей их публикация осуществляется без взимания какой-либо обязательной дополнительной платы с авторов (NO Article Processing Charge, NO Article Publication Charge).

Плата за рассмотрение, рецензирование и редакционную обработку рукописи (обязательный платеж)

Редакция журнала взимает с авторов плату за рассмотрение, рецензирование и редакционную обработку каждой поступающей рукописи в размере *16 000 (шестнадцати тысяч) рублей* для компенсации затрат по организации процедуры качественного рассмотрения рукописи.

Процедура рассмотрения рукописи включает:

- первичную проверку рукописи редакторами на соответствие редакционным требованиям и опубликованным на сайте журнала правилам для авторов;
- проверку рукописи на наличие заимствованного текста и/или графических элементов;
- организацию процесса двойного слепого рецензирования, включая предоставление рекомендаций по доработке рукописи и повторное рецензирование;
- представление статьи на заседании редакционной коллегии;
- сообщение автору решения редакционной коллегии журнала.

Оплата процедуры рассмотрения должна быть проведена в рамках процедуры направления рукописи в редакцию. Авторам следует помнить, что до проведения оплаты процесс подачи рукописи в редакцию для рассмотрения не может быть завершен, и рукопись не может быть рассмотрена редакторами и рецензентами.

Дополнительные платные услуги (необязательный платеж)

Кроме рассмотрения рукописи, издательство предлагает авторам ряд дополнительных платных услуг, выбор которых также не влияет на результат рассмотрения и принятие решения редакционной коллегией о публикации:

Возможные платные опции:

- экстренное рассмотрение рукописи (FastTrack);
- публикация статьи на двух языках (translation of the article)*.

Экстренное рассмотрение (FastTrack)

Стоимость: 20 000,00 (RUB)

При необходимости проведения экспертной оценки рукописи (рецензирования) и получения заключения редакции о воз-

можности ее публикации в более сжатые сроки авторы могут воспользоваться услугой экстренного рассмотрения (FastTrack). Если авторы активируют опцию FastTrack, редакция со своей стороны гарантирует:

- проведение экспертизы статьи (включая ее рецензирование и принятие редакцией окончательного решения о возможности ее публикации) в течение 21 дня;
- включение **принятой к публикации** статьи в состав ближайшего неопубликованного выпуска журнала (вне общей очереди).

Опция FastTrack не исключает необходимости правильного оформления рукописи и структурирования текста. В случае несоответствия представленной рукописи требованиям, представленным в правилах для авторов, она будет возвращена автору(ам) на доработку.

Редакция не гарантирует принятия положительного решения о публикации в случае использования опции FastTrack – она гарантирует лишь сроки проведения экспертизы и всех редакционных процессов оценки рукописи, включая экстренный внеочередной созыв заседания редакционной коллегии в режиме online для принятия решения о возможности публикации статьи.

Публикации на двух языках в электронном виде (translation of the article)

Стоимость: 20 000,00 (RUB)

С целью улучшения показателей цитируемости ваших научных публикаций, редакция может предложить выполнить полный перевод научной статьи на английский язык (при этом ваша статья будет опубликована в журнале на русском и английском языках на двуязычном сайте издания). Графические материалы/таблицы переводятся издательством по умолчанию (согласно требованиям Scopus).

Внимание! Оплата рассмотрения рукописи (обязательный платеж) и опций FastTrack и публикации статей на двух языках в электронном виде (translation of the article) (необязательный платеж) не дает гарантии публикации статьи в журнале. Если рукопись не будет принята редакцией к публикации по объективным причинам (несоблюдение авторами условий авторского договора, получение отрицательных рецензий, превышение авторами сроков доработки рукописи, отказ в доработке рукописи в соответствии с требованиями редакции, нарушение принципов публикационной этики), деньги за рассмотрение рукописи возвращены не будут.

Подробную информацию можно узнать на сайте журнала по ссылке: <https://ogsh.abvpress.ru/jour/about/submission#authorGuidelines>.

*Услуга доступна только авторам, чья рукопись была одобрена редакционной коллегией, и только после получения уведомления об одобрении.

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)

4

VOL. 12
'22

FOUNDED IN 2009

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 E.S. Samoilova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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

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

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(ИИ No. ФС 77-36990 dated
21 July 2009).*

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

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

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)

Opukholi Golovy i Shei.
2022. Vol. 12. No. 4. 1–120.

© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index: 82408.

Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.

2000 copies. Free distribution.

www.ogsh.abvpress.ru

RESEARCH EDITORS

Braunschweig Till, PhD, Head of Department, Institute of Pathology of University Hospital RWTH (Aachen, Germany)

Choinzonov Evgeny L., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Member of the Presidium of the Russian Association of Oncologists, Chairman of the Association of Oncologists in Siberia (Tomsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

Avanesov Anatoly M., MD, professor, Head of the Department of General and Clinical Stomatology at Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Education and Science of Russia, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)

Azizyan Ruben I., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Aleshin Vladimir A., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Neurosurgical Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Akhundov Azer A., MD, PhD, Senior Leading Research Fellow at the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Brovkina Alevtina F., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Ophthalmology Department with a Course of Pediatric Ophthalmology and Ophthalmooncology and Orbital Pathology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the USSR and Award of the Government of Russia (Moscow, Russia)

Vazhenin Andrey V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Radiation Diagnosis and Radiotherapy Department of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Oncology and Radiology Department of the Ural State Academy of Advanced Medical Education (Chelyabinsk, Russia)

Vikhlyanov Igor V., MD, PhD, Chief Physician of Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia)

Dayhes Nikolay A., MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Freelance Otolaryngologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Worker of Health of the Russian Federation, Member of the Russian Public Organization "League of Nation's Health", Member of the Presidium of the Board of the Russian Scientific Community of Otolaryngologists, Corresponding Member of the International Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Member of the Expert Committee of the "Best Doctor of the Year" Award, Chairman of the Board of Trustees of the Medical Association of the Southern Federal District (Moscow, Russia)

Dvornichenko Viktoria V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), President of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Medical Academy of Post-graduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)

Zaitsev Anton M., PhD, Head of Neurooncology Department of P.A. Hertzgen 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)

Poliakov 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. Kolomyichenko 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>Т.И. Дешкина, Л.В. Болотина, А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.Л. Корниецкая, А.П. Поляков, П.В. Голубев, Р.С. Сыдыкова, А.А. Феденко</i>	
Результаты комплексного лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа с использованием индукционной химиотерапии	10
<i>П.А. Исаев, В.В. Польшкин, Н.В. Северская, А.А. Ильин, А.К. Плугарь, С.А. Иванов, А.Д. Каприн</i>	
Результаты лечения больных недифференцированной карциномой щитовидной железы	17
<i>А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, О.М. Николаева</i>	
Сравнение чрезротового и комбинированного доступов при хирургическом лечении местно-распространенного рака языка и дна полости рта	25
<i>П.А. Никифорович, А.П. Поляков, И.В. Слепцов, Н.С. Бойко, Ю.А. Гронская, Н.И. Тимофеева, Р.А. Черников</i>	
Таргетная терапия анапластического рака щитовидной железы	33
<i>Д.И. Смык, И.А. Гулидов, К.Б. Гордон, Д.В. Гоголин, С.С. Дюженко, А.В. Семенов</i>	
Протонная терапия при повторном облучении рецидивных опухолей органов головы и шеи: анализ краткосрочных результатов	39
<i>М.Т. Бердыклычев, И.А. Задеренко, М.А. Кропотов, С.Б. Алиева, Д.К. Стельмах, В.З. Доброхотова, Г.Ш. Бердигыльдждова</i>	
Опыт применения надключичного лоскута при замещении дефектов полости рта	48
<i>М.А. Крыловецкая, М.В. Макарова, И.Г. Комаров, О.А. Малихова, Л.В. Черкес</i>	
Стентирование центральных дыхательных путей в онкологии	55

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>С.В. Куревлев, Л.В. Цховребова, А.В. Агаджанян, Т.Х. Фатхудинов, К.Б. Гордон, М.М. Азова</i>	
Метилирование опухолеассоциированных генов при плоскоклеточном раке головы и шеи	61
<i>Е.В. Рябченко</i>	
Ретроспективное сопоставление индивидуальных факторов риска развития рецидива после гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита	71
<i>L.J. Wirth, C. Durante, D.J. Topliss, E. Winqvist, E. Robenshtok, H. Iwasaki, M. Luster, R. Elisei, S. Leboulloux, M. Tahara</i>	
Использование ленаватиниба в лечении радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы: оптимизация терапии для максимального клинического эффекта	81

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>А.Д. Родина, В.Г. Поляков, Т.В. Горбунова, О.А. Меркулов, А.Л. Кашанина, А.А. Оджарова, А.М. Строганова</i>	
Отдаленное метастазирование альвеолярной рабдомиосаркомы параменингеальной локализации в поджелудочную железу у детей: серия клинических случаев	91
<i>А.П. Поляков, А.В. Бухаров, Д.А. Мирошниченко</i>	
Клиническое наблюдение метастатического базальноклеточного рака кожи с поражением костей скелета	102
<i>О.А. Саприна, М.А. Кропотов, С.А. Тюляндин, К.А. Ганина, Н.А. Козлов, Б.Б. Выжигина</i>	
Современные тенденции в лечении рецидивирующего аденокистозного рака слюнных желез: клинический случай	109

ЮБИЛЕЙ

К 70-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, академика РАН, д.м.н., профессора Евгения Лхамцыреновича Чойнзенова	116
---	------------

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	120
-------------------------------	------------

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>T.I. Deshkina, L.V. Bolotina, A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, A.L. Kornietskaya, A.P. Polyakov, P.V. Golubev, R.S. Sydykova, A.A. Fedenko</i>	
Results of complex treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity using induction chemotherapy	10
<i>P.A. Isaev, V.V. Polkin, N.V. Severskaya, A.A. Ilyin, A.K. Plugar, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin</i>	
Results of treatment of patients with poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland	17
<i>A.V. Karpenko, R.R. Sibgatullin, A.A. Boyko, O.M. Nikolayeva</i>	
Comparison of transoral and combined approach for surgical treatment of moderately advanced tongue and floor of the mouth cancer	25
<i>P.A. Nikiforovich, A.P. Polyakov, I.V. Sleptsov, N.S. Boyko, Yu.A. Gronskaya, N.I. Timofeeva, R.A. Chernikov</i>	
Targeted therapy of anaplastic thyroid cancer	33
<i>D.I. Smyk, I.A. Gulidov, K.B. Gordon, D.V. Gogolin, S.S. Dyuzhenko, A.V. Semenov</i>	
Proton beam therapy in repeat irradiation of recurrent head and neck tumors: analysis of short-term results	39
<i>M.T. Berdigylyjov, I.A. Zaderenko, M.A. Kropotov, S.B. Aliyeva, D.K. Stelmakh, V.Z. Dobrokhotova, G.Sh. Berdigylyjova</i>	
Experience of using a supraclavicular flap in reconstruction of oral cavity defects	48
<i>M.A. Krylovetskaya, M.V. Makarova, I.G. Komarov, O.A. Malikhova, L.V. Cherkes</i>	
Central airway stenting in oncology	55

ORIGINAL REPORT

<i>S.V. Kurevlev, L.V. Tskhovrebova, A.V. Aghajanyan, T.Kh. Fatkhudinov, K.B. Gordon, M.M. Azova</i>	
Methylation of the tumor associated genes in head and neck squamous cell carcinoma	61
<i>E.V. Ryabchenko</i>	
Retrospective comparison of individual risk factors of recurrence after hemithyroidectomy and thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma secondary to autoimmune thyroiditis	71
<i>L.J. Wirth, C. Durante, D.J. Topliss, E. Winqvist, E. Robenshtok, H. Iwasaki, M. Luster, R. Elisei, S. Leboulleux, M. Tahara.</i>	
Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: treatment optimization for maximum clinical benefit	81

CLINICAL CASE

<i>A.D. Rodina, V.G. Polyakov, T.V. Gorbunova, O.A. Merkulov, A.L. Kashanina, A.A. Odzharova, A.M. Stroganova</i>	
Distant metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma with pancreatic parameningeal localization in children: clinical case series	91
<i>A.P. Polyakov, A.V. Buharov, D.A. Miroshnichenko</i>	
Metastatic basal cell skin cancer with distant metastatic skeletal lesions: a clinical case report	102
<i>O.A. Saprina, M.A. Kropotov, S.A. Tulyandin, K.A. Ganina, N.A. Kozlov, B.B. Vizigina</i>	
Current trends in the treatment of recurrent adenocystic cancer of the salivary glands: case report	109

JUBILEE

For the 70th anniversary of the birth of the Honored Scientist, Academician of the Russian Academy of Sciences Dr. Evgeny Lkhamatsyrenovich Choizonov	116
---	------------

INFORMATION FOR AUTHORS	120
--------------------------------	------------

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-10-16



Результаты комплексного лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа с использованием индукционной химиотерапии

Т.И. Дешкина, Л.В. Болотина, А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.Л. Корниецкая, А.П. Поляков, П.В. Голубев, Р.С. Сыдыкова, А.А. Феденко

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

Контакты: Павел Вячеславович Голубев golubev194@gmail.com

Введение. Ежегодно в России выявляется около 600 новых случаев злокачественных новообразований придаточных пазух и полости носа. На сегодняшний день не существует рандомизированных исследований, позволяющих определить оптимальный алгоритм лечения этой группы пациентов. Данные об использовании индукционной химиотерапии при плоскоклеточном раке синоназальной локализации ограничены небольшими сериями клинических наблюдений и зачастую носят ретроспективный характер.

Цель исследования – оценка эффективности проведения индукционной химиотерапии у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа.

Материалы и методы. С 2012 г. в нашем центре прошли лечение 22 пациента с местно-распространенным раком придаточных пазух и полости носа, которым на 1-м этапе комбинированного лечения проводилась трехкомпонентная индукционная химиотерапия по схеме TRF. Эффективность лечения оценивали по Критериям ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1). При уменьшении размера опухоли на 30 % и более на 2-м этапе проводили дистанционную лучевую терапию в дозе 66–70 Гр. Больным с остаточной опухолью после окончания химиолучевой терапии выполнялась операция.

Результаты. У 21 пациента, доступного для анализа, частота объективного ответа после проведения индукционной химиотерапии составила 71 %: полный ответ зарегистрирован у 3 (14 %) пациентов, частичный – у 12 (57 %), стабилизация заболевания – у 4 (19 %). Прогрессирование после 3 курсов индукционной химиотерапии выявлено у 2 (10 %) больных.

Заключение. Таким образом, проведение индукционной химиотерапии у пациентов с плоскоклеточным раком синоназальной локализации является перспективным направлением для изучения, может существенно улучшить отдаленные результаты лечения этой категории пациентов и помочь избежать выполнения калечащих операций у некоторых больных.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, индукционная химиотерапия, рак придаточных пазух и полости носа

Для цитирования: Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Геворков А.Р. и др. Результаты комплексного лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа с использованием индукционной химиотерапии. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):10–6. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-10-16

Results of complex treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity using induction chemotherapy

T.I. Deshkina, L.V. Bolotina, A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, A.L. Kornietskaya, A.P. Polyakov, P.V. Golubev, R.S. Sydykova, A.A. Fedenko

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskij proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Pavel Vyacheslavovich Golubev golubev194@gmail.com

Introduction. About 600 new cases of malignant neoplasms of the paranasal sinuses and nasal cavity are detected annually in Russia. To date, there are no randomized trials to determine the optimal treatment algorithm for this group of patients. Data on the use of induction chemotherapy in squamous cell carcinoma of sino-nasal tract are limited to a small series of clinical observations and, often, are retrospective in nature.

Aim. Evaluation of the effectiveness of induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity.

Materials and methods. Since 2012, 22 patients with locally advanced cancer of the paranasal sinuses and nasal cavity have been treated in our center, who underwent 3-component induction chemotherapy according to the TPF protocol. Evaluation of the effectiveness of treatment was carried out according to the criteria of Response evaluation criteria in solid tumors 1.1 (RECIST 1.1). Patients with a decrease in the tumor size by 30 % or more, were followed by radiation therapy in doses of 66–70 Gy. Patients with a residual tumor underwent surgery after the end of chemoradiotherapy.

Results. In 21 patients available for analysis, overall response rate after induction chemotherapy was 71 %: complete response was registered in 3 (14 %) patients, partial response in 12 (57 %), stable disease in 4 (19 %). Progression disease after 3 courses of induction chemotherapy was detected in 2 (10 %) patients.

Conclusions. Thus, induction chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of sino-nasal tract seems to be a promising direction for investigation, that can significantly improve the long-term results of treatment of this category of patients and help to avoid of disabling surgery in some of them.

Keywords: squamous cell carcinoma, induction chemotherapy, cancer of the paranasal sinuses and nasal cavity

For citation: Dushkina T.I., Bolotina L.V., Gevorkov A.R. et al. Results of complex treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity using induction chemotherapy. *Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):10–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-10-16

Введение

Злокачественные новообразования придаточных пазух и полости носа являются редкими заболеваниями: на их долю приходится не более 3 % всех опухолей головы и шеи [1]. Ежегодно в России выявляют порядка 600 новых случаев [2] данной патологии. Наиболее часто эти новообразования локализуются в верхнечелюстной пазухе и полости носа. В решетчатом лабиринте, лобной и клиновидной пазухах опухоли встречаются крайне редко. Более 50 % новообразований представлены плоскоклеточным раком. Другими частыми гистологическими формами являются аденокистозный рак, аденокарцинома и мукоэпидермоидный рак. Гораздо реже встречаются такие нозологические единицы, как нейроэндокринные опухоли, саркомы, лимфомы, меланомы, эстезионейробластомы и шванномы [3].

Развитие рака придаточных пазух и полости носа зачастую ассоциировано с воздействием вредных факторов окружающей среды (например, вдыханием промышленной пыли, табакокурением), однако не исключается и вирусная этиология (вирус папилломы человека может способствовать развитию плоскоклеточного рака, вирус Эпштейна–Барр — развитию лимфом) [4].

Длительное время новообразования в придаточных пазухах носа могут протекать бессимптомно или маскироваться другими неспецифическими заболеваниями, в связи с чем более 70 % пациентов на момент постановки диагноза имеют местно-распространенный процесс [5]. Более того, тонкие костные стенки между придаточными пазухами, полостью носа, орбитой и ос-

нованием черепа не препятствуют быстрому инвазивному росту опухоли, ее выходу за пределы одной анатомической зоны и распространению на смежные структуры (такие как кожа и мягкие ткани лица, орбита, скуловая кость, крыло-небная и подвисочная ямки, полость черепа), вплоть до инвазии в вещество головного мозга.

На сегодняшний день не существует рандомизированных исследований, позволяющих определить оптимальный алгоритм лечения больных раком придаточных пазух и полости носа. Несомненно, ключевую роль даже при местно-распространенном процессе играет операция, которая в связи с крайне высоким риском развития рецидива заболевания должна быть дополнена лучевой терапией (ЛТ) в послеоперационном периоде [6, 7].

При лечении опухолей полости носа и придаточных пазух при проведении ЛТ в качестве радиомодификаторов используют цитостатики. Химиотерапия (ХТ) может быть применена и в рамках паллиативной помощи, если распространение опухоли из зоны лицевого скелета в крыло-небную и подвисочную ямки, носоглотку или в полость черепа считается противопоказанием к хирургическому лечению, а проведение ЛТ затруднено в связи с предполагаемым объемом облучения и попаданием в эту зону низкотолерантных структур [7].

Данные об использовании индукционной ХТ (ИХТ) при плоскоклеточном раке синоназальной локализации ограничены небольшими сериями клинических наблюдений и в основном носят ретроспективный характер. Частота объективного ответа (ЧОО) при этом

подходе достигает 60–70 %, что позволяет перевести опухоль в резектабельное состояние.

Цель исследования — оценка эффективности проведения ИХТ у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа.

Материалы и методы

В исследование включены 22 пациента с местно-распространенным раком придаточных пазух и полости носа, которые прошли лечение и в силу распространенности опухолевого процесса (T4b) были признаны исходно неоперабельными или отказались от операции в связи с необходимостью экзентерации орбиты. На первом этапе этим больным проводили трехкомпонентную ИХТ.

Всем пациентам проводили ИХТ по схеме ТРФ: цисплатин в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день + доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно капельно в виде 96-часовой инфузии каждый 21-й день. При снижении скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин) допускалась замена цисплатина на карбоплатин.

Эффективность лечения оценивали по Критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1) на основании лучевых методов диагностики (магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии лицевого отдела черепа) после 3 и 6 курсов ИХТ. Далее план лечения обсуждали на мультидисциплинарном консилиуме. При уменьшении размера опухоли на 30 % и более на 2-м этапе проводили дистанционную ЛТ (ДЛТ) в дозе 66–70 Гр. Пациентам с остаточной опухолью после окончания химиолучевой терапии выполнялась операция.

В случае регресса опухоли менее 30 % на 2-м этапе проводилась предоперационная ДЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 40–50 Гр с последующим хирургическим лечением.

Больным с прогрессированием заболевания на фоне ИХТ назначалась 2-я линия паллиативного лекарственного лечения.

Анализ отдаленных результатов лечения осуществляли по методу Каплана–Майера. За безрецидивную выживаемость (БРВ) принимался промежуток времени от начала ИХТ до первого прогрессирования заболевания.

Результаты

В настоящее время проанализированы результаты лечения всех пациентов, включенных в исследование. Их характеристика представлена в табл. 1.

Период наблюдения составил от 2 до 9 лет, что позволило оценить показатели 2-летней БРВ.

Количество проведенных курсов ИХТ варьировало от 3 (63,6 %) до 6 (31,8 %). Следует отметить, что

увеличение количества курсов ИХТ (>3) не сопровождалось дальнейшим уменьшением размеров опухоли и в последующем было признано нецелесообразным. У 1 пациента специализированное лечение прервано после 1-го курса ИХТ в связи с ухудшением соматического статуса. Оценка эффекта не проводилась.

У 21 пациента, доступного для анализа, ЧОО после проведения ИХТ составила 71 %: полный ответ (ПО) зарегистрирован в 3 (14 %) случаях, частичный (ЧО) — в 12 (57 %), стабилизация заболевания — в 4 (19 %). Прогрессирование после 3 курсов ИХТ выявлено у 2 (10 %) больных. В 2 случаях наблюдалась опухоль редкой гистологической формы. Эти пациенты имели ЧО после индукционной полихимиотерапии. Изменение размеров опухоли представлено на рис. 1. В качестве клинического примера приведены результаты МРТ лицевого отдела черепа пациента до начала лечения и после курсов ИХТ (рис. 2, а, б).

После ИХТ 2 пациентам с прогрессированием заболевания была назначена 2-я линия паллиативного лекарственного лечения. Двум из 4 больных со стабилизацией заболевания после ИХТ проведена ДЛТ в дозе 40–50 Гр с последующей операцией. Отдаленные результаты лечения оказались неудовлетворительными: у 1 больного локорегионарное прогрессирование зарегистрировано через 6 мес после операции, у 1 — через 1 год. Два других пациента со стабилизацией заболевания отказались от продолжения специализированного лечения и выбыли из-под наблюдения.

Пятнадцати пациентам с ПО и ЧО после ИХТ проведена ДЛТ в радикальных дозах (СОД 66–70 Гр). У 1 больной в процессе ДЛТ выявлен продолженный рост опухоли. После окончания ДЛТ 4 больных выбыли из-под наблюдения, результаты их лечения неизвестны. У 2 пациенток после завершения комбинированного лечения по данным МРТ сохранялось выраженное утолщение слизистой верхнечелюстной пазухи, которое было трудно дифференцировать с резидуальной опухолью, в связи с чем принято решение о выполнении орбитосохраняющей резекции верхней челюсти. У обеих пациенток был зарегистрирован полный патоморфологический регресс опухоли. Период наблюдения за ними составил более 8 лет. Признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Период наблюдения за оставшимися 8 пациентами, которым после окончания химиолучевой терапии операция не выполнялась, составил от 2 до 9 лет. У 3 из этих больных выявлено прогрессирование заболевания в виде локорегионарного рецидива. Медиана времени до прогрессирования в общей когорте больных составила 23 мес, 2-летняя БРВ — 44,3 %. При подгрупповом анализе у пациентов с ПО и ЧО данный показатель составил 62,9 %, а у пациентов, не ответивших на ИХТ, — 0 % (рис. 3, 4).

Характеристика пациентов с местно-распространенным раком придаточных пазух и полости носа, включенных в исследование ($n = 22$)

Characteristics of patients with locally advanced cancer of the paranasal sinuses and nasal cavity included in the study ($n = 22$)

Показатель Characteristic	Все пациенты ($n = 22$) All patients ($n = 22$)
Пол, n : Sex, n : мужской male женский female	13 9
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	51 (28–68)
Статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), баллы: Score per the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 0 1 2	18 3 1
Локализация, n : Location, n : верхнечелюстная пазуха maxillary sinus основная пазуха sphenoid sinus лобная пазуха frontal sinus полость носа nasal cavity	15 4 1 2
Гистологический тип, n : Histological type, n : плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma недифференцированный синоназальный рак sinonasal undifferentiated carcinoma переходноклеточный рак transitional cell carcinoma	20 1 1
Т-стадия, n : T stage, n : T3 T4a T4b	5 5 12
Н-стадия n : N stage, n : N0 N1	20 2
Инвазия в орбиту: Orbit invasion: да yes нет no	17 5

Лечебные опции, n : Treatment options, n : ИХТ ICT ИХТ / ЛТ ICT / RT ИХТ / ЛТ / операция ICT / RT / surgery	3 15 4
Количество курсов ИХТ, n : Number of ICT courses, n : 3 6	14 7

Примечание. ИХТ – индукционная химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия.

Note. ICT – induction chemotherapy; RT – radiotherapy.

Обсуждение

Роль ИХТ в плане комплексного лечения больных с местно-распространенными формами плоскоклеточного рака придаточных пазух и полости носа по-прежнему остается неизученной. На сегодняшний день не существует рандомизированных исследований, позволяющих окончательно определить значение каждого из методов лечения для данной нозологии. Несомненно, на первый план выходит возможность выполнения операции, однако зачастую в связи с изначальной распространенностью опухолевого процесса выполнение таких агрессивных хирургических вмешательств без поддержки ЛТ и ХТ представляется нецелесообразным из-за высокого процента рецидивов. Кроме того, калечащий характер операции заставляет искать новые подходы к лечению этой сложной категории больных.

В настоящее время опубликованы данные небольших серий ретроспективных наблюдений и однокортных исследований, позволяющих оценить непосредственную эффективность ИХТ у пациентов с опухолями синоназальной локализации. В проспективном однокортном исследовании итальянских авторов пациентам с плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа Т3–4 стадии ($n = 49$) проводили ИХТ по схеме PFL: цисплатин в дозе 100 мг/м² во 2-й день + лейковорин в дозе 150 мг/м² / сут в 1–5-й дни в виде 120-часовой инфузии + 5-фторурацил в дозе 800 мг/м² / сут в виде 96-часовой инфузии). Лишь 65 % больных получили 5 запланированных курсов ХТ. Ограничением терапии стало развитие кардиоваскулярной токсичности. Объективный ответ был зарегистрирован у 21 пациента (ЧОО – 43 %). Частичный ответ составил 35 %, ПО – 8 %. После окончания ХТ всем больным выполнена операция с последующей ДЛТ. Частота полных патоморфологических ответов составила 16 %. Использование комплексного подхода позволило добиться 3-летней БРВ у 57 % пациентов. При этом у больных с полным патоморфологическим регрессом опухоли данный показатель составил 100 % [8].

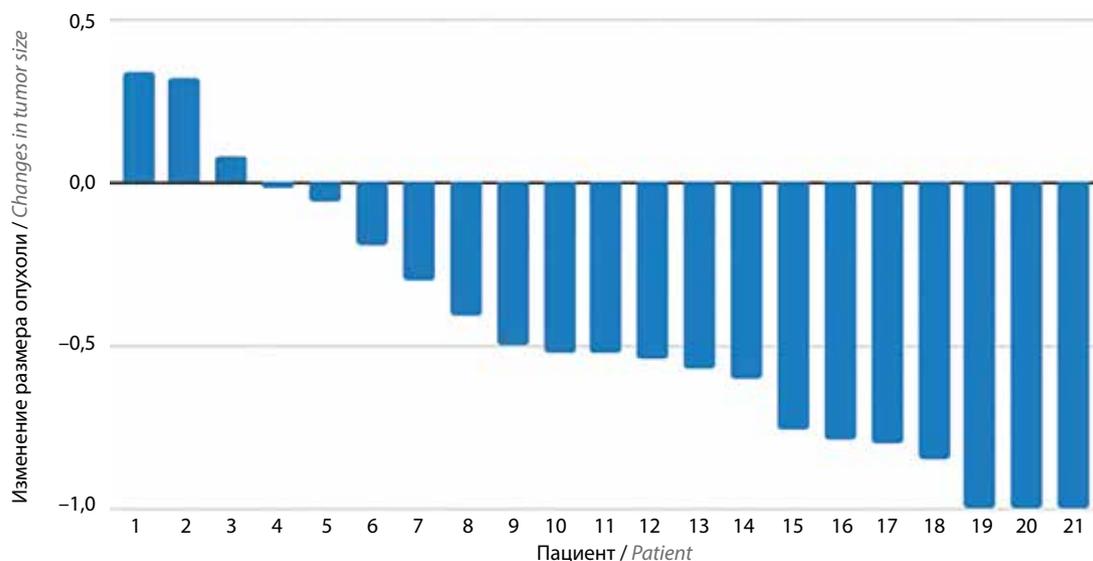


Рис. 1. Изменение размера опухоли после индукционной химиотерапии

Fig. 1. Changes in tumor size after induction chemotherapy

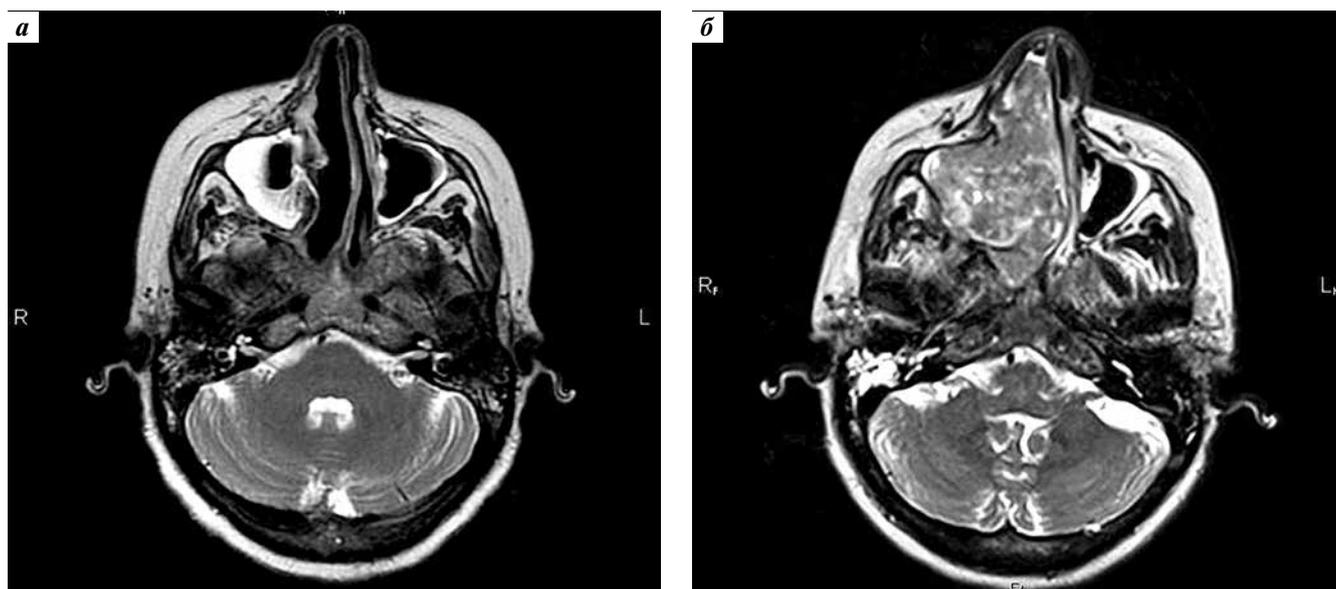


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа пациента с местно-распространенным раком правой верхнечелюстной пазухи: а – до лечения; б – после 6 курсов индукционной химиотерапии

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the facial skull of patient with locally advanced cancer of the right maxillary sinus: a – prior to treatment; б – after 6 courses of induction chemotherapy

В исследовании Онкологического центра им. М.Д. Андерсона (University of Texas MD Anderson Cancer Center) проанализированы результаты лечения 46 пациентов с местно-распространенными резектабельными формами плоскоклеточного рака верхнечелюстной пазухи, решетчатого лабиринта и полости носа, которым на первом этапе комплексного лечения проводили ИХТ с включением таксанов и препаратов платины. У 67 % пролеченных больных был зарегистрирован ЧО, у 9 % – стабилизация, у 24 % – прогрессирование заболевания.

После окончания лекарственной терапии пациентам выполнялась либо операция с последующей ЛТ, либо химиолучевая терапия по радикальной программе, после которой резекция верхней челюсти осуществлялась лишь при наличии резидуальной опухоли. В итоге хирургическое лечение было проведено лишь в 52 % случаев. В целом использование данной стратегии позволило достичь 2-летней БРВ у 77 % больных с ЧО и стабилизацией заболевания и лишь у 36 % пациентов с прогрессированием заболевания после окончания ИХТ.

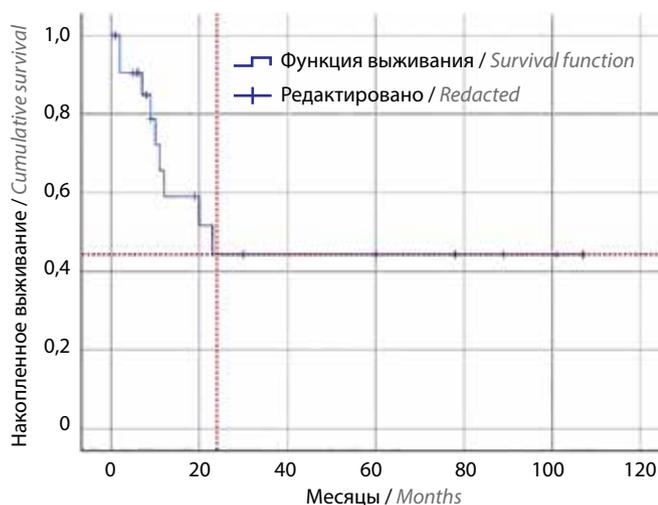


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в общей популяции пациентов

Fig. 3. Recurrence-free survival in the total patient population

Авторы делают вывод, что эффект ИХТ имеет прогностическое значение и может быть использован для определения категории пациентов, которым можно выполнять органосохраняющее хирургическое лечение [9].

Тем не менее в ретроспективном анализе результатов лечения 65 больных из Южной Кореи с диагнозом «рак верхнечелюстной пазухи IVA и IVB стадии» продемонстрировано, что комбинированный подход с выполнением операции на одном из его этапов имеет существенные преимущества по показателям как БРВ, так и общей выживаемости по сравнению с самостоятельной химиолучевой терапией (отношение рисков 2,363 и 4,989 соответственно) [10].

При оценке эффективности ИХТ с учетом способа введения цитостатиков (внутриартериально или внутривенно) ЧОО составила 70 и 53 % соответственно, однако это не привело к повышению частоты выполнения радикальных орбитосохраняющих резекций верхней челюсти. Данный показатель составил 83 % в группе внутриартериальной ХТ и 100 % в группе внутривенного способа введения препаратов [11].

Еще в одном ретроспективном исследовании авторов из Индии проведен анализ эффективности ИХТ у пациентов с местно-распространенным раком верхнечелюстной пазухи стадии T4a–b с использованием двух- (цисплатин и доцетаксел) и трехкомпонентных (цисплатин, доцетаксел и 5-фторурацил) схем ХТ. Частота объективного ответа в общей когорте составила

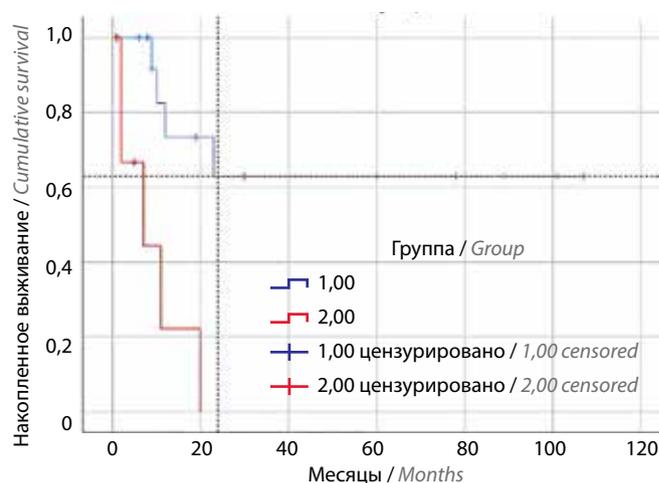


Рис. 4. Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов с полным и частичным ответами на индукционную химиотерапию и больных, не ответивших на лечение

Fig. 4. Comparison of recurrence-free survival in patients with complete and partial responses to induction chemotherapy and patients without response to therapy

43,9 %, медиана БРВ – 10 мес, 2-летняя БРВ – 41 %, однако эти результаты оказались несколько ниже по сравнению с другими исследованиями [12].

В нашей работе у пациентов с местно-распространенным раком придаточных пазух и полости носа III–IVB стадии ЧОО после ИХТ составила 72 %, что оказалось сопоставимо с результатами коллег из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона, которые также использовали трехкомпонентный режим ХТ с включением препаратов платины и таксанов. Были прооперированы лишь 19 % больных. Показатель 2-летней БРВ оказался существенно выше у пациентов, ответивших на ИХТ (62,9 %), что соответствует данным литературы [13]. Следует отметить, что максимальный риск прогрессирования заболевания наблюдался в течение первых 2 лет наблюдения, далее кривая выживаемости вышла на плато.

Заключение

Таким образом, проведение ИХТ у больных с плоскоклеточным раком синоназальной локализации является перспективным направлением для изучения, может существенно улучшить отдаленные результаты лечения этой категории пациентов и помочь избежать выполнения калечащих операций у некоторых из них.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ansa B., Goodman M., Ward K. et al. Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009. *Cancer* 2013;119(14):2602–10. DOI: 10.1002/cncr.28108
2. Злокачественные заболевания в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. С. 11.

- Malignant diseases in Russia in 2018 (morbidity and mortality). 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”, Ministry of Health of Russia, 2019. P. 11. (In Russ.).
- Thompson L.D.R. Sinonasal carcinomas. *Curr Diagn Pathol* 2006;12:40–53.
 - Dulguerov P., Allal A.S. Nasal and paranasal sinus carcinoma: how can we continue to make progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14(2):67–72. DOI: 10.1097/01.moo.0000193177.62074.fd
 - Ольшанский В.О., Решетов И.В., Сдвижков А.М., Черкаев В.А. Лечение распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти. *Российский онкологический журнал* 1998;3:63–6. Olshansky V.O., Reshetov I.V., Sdvizhkov A.M., Cherekaev V.A. Treatment of common malignant tumors of the nose, paranasal sinuses and upper jaw. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology* 1998;3:63–6. (In Russ.).
 - Клинические рекомендации «Рак полости носа и придаточных пазух». 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_polosti_nosa.pdf. Clinical recommendations “Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses”. 2020. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_polosti_nosa.pdf.
 - NCCN Guidelines Version 3.2021. Head and neck cancers. Available at: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
 - Licitra L., Locati L.D., Cavina R. et al Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Ann Oncol* 2003;14(3):367–72. DOI: 10.1093/annonc/mdg113
 - Hanna E.Y., Cardenas A.D., DeMonte F. et al. Induction chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(1):78–81. DOI: 10.1001/archoto.2010.231
 - Kang J.H., Cho S.H., Kim J.P. et al. Treatment outcomes between concurrent chemoradiotherapy and combination of surgery, radiotherapy, and/or chemotherapy in stage III and IV maxillary sinus cancer: multi-institutional retrospective analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(7):1717–23. DOI: 10.1016/j.joms.2011.06.221
 - Won H.S., Chun S.H., Kim B.S. et al. Treatment outcome of maxillary sinus cancer. *Rare tumors* 2009;1(2):e36. DOI: 10.4081/rt.2009.e36
 - Noronha V., Patil V.M., Joshi A. et al. Induction chemotherapy in technically unresectable locally advanced carcinoma of maxillary sinus. *Chemother Res Pract* 2014;2014:487872. DOI: 10.1155/2014/487872
 - Dulguerov P., Jacobsen M.S., Allal A.S. et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001;92(12):3012–29. DOI: 10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3012::aid-cncr10131>3.0.co;2-e

Вклад авторов

Т.И. Дешкина: сбор данных, анализ полученных данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, А.В. Бойко, А.П. Поляков, А.А. Феденко: научное редактирование, научное консультирование, анализ полученных данных;
А.Р. Геворков: анализ полученных данных, научное редактирование;
П.В. Голубев, Р.С. Сыдыкова: сбор данных, обзор литературы по теме статьи.

Authors' contribution

T.I. Deshkina: data collection, data analysis, literature review on the topic of the article, article writing;
L.V. Bolotina, A.L. Kornietskaya, A.V. Boyko, A.P. Polyakov, A.A. Fedenko: scientific editing, scientific consulting, analysis of the data obtained;
A.R. Gevorkov: analysis of the received data, scientific editing;
P.V. Golubev, R.S. Sydykova: data collection, literature review on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.И. Дешкина / T.I. Deshkina: <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>
Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
А.Л. Корниецкая / A.L. Kornietskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>
А.Р. Геворков / A.R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>
А.В. Бойко / A.V. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>
А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
П.В. Голубев / P.V. Golubev: <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>
Р.С. Сыдыкова / R.S. Sydykova: <https://orcid.org/0000-0002-5569-3655>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0353-4472-5600>

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 биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 24.12.2021. **Принята к публикации:** 09.03.2022.

Article submitted: 24.12.2021. **Accepted for publication:** 09.03.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-17-24



Результаты лечения больных недифференцированной карциномой щитовидной железы

П.А. Исаев¹, В.В. Полькин¹, Н.В. Северская¹, А.А. Ильин¹, А.К. Плугарь¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3}

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

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

Введение. Недифференцированная карцинома щитовидной железы (НКЩЖ) отличается агрессивностью, высоким темпом опухолевого роста, массивным инфильтративным распространением, ранней лимфогенной и гематогенной диссеминацией. Пути улучшения результатов лечения включают разработку индивидуальных программ. С учетом неудовлетворительных результатов терапии НКЩЖ поиски вариантов комбинированной терапии вполне обоснованы.

Цель исследования – повысить выживаемость больных НКЩЖ.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения больных НКЩЖ за период с мая 2014 г. по июль 2021 г. В исследование включены 24 пациента в возрасте от 22 до 81 года (9 (37,5 %) мужчин и 15 (62,5 %) женщин). Хирургическое лечение выполнено 14 (58,3 %) больным. В 8 (33,3 %) случаях в послеоперационном периоде был проведен курс радиойодтерапии (РЙТ) (суммарная доза 3–4 Гбк). Семи (29,2 %) больным выполнена дистанционная лучевая терапия. В 2 (8,3 %) случаях одновременно с дистанционной лучевой терапией проводилась химиотерапия карбоплатином. Четырем (16,7 %) пациентам был назначен леватиниб. Лечение не получили по тем или иным причинам 9 (37,5 %) больных.

Результаты. Общая выживаемость пациентов, не получивших лечение, составила $5,8 \pm 0,5$ мес, пациентов, которым оно было проведено, – $9,6 \pm 1,0$ мес ($p < 0,00095$). Применение леватиниба продемонстрировало значимое увеличение показателей общей выживаемости в общей группе пациентов – до 15 мес.

Заключение. Комбинированное лечение в виде сочетания хирургического, лучевого и химиотерапевтического методов при НКЩЖ позволяет добиться значительно большей выживаемости. Для достижения более длительной стабилизации заболевания необходимы дальнейшие поиски новых путей усиления противоопухолевого действия современных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: недифференцированная карцинома щитовидной железы, комплексная терапия, хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Исаев П.А., Полькин В.В., Северская Н.В. и др. Результаты лечения больных недифференцированной карциномой щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):17–24. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-17-24

Results of treatment of patients with poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland

P.A. Isaev¹, V.V. Polkin¹, N.V. Severskaya¹, A.A. Ilyin¹, A.K. Plugar¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

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

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

Contacts: Pavel Anatolyevich Isaev isaev@mrrc.obninsk.ru

Introduction. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland (PDTCT) is characterised by aggressive, high rate of tumor growth, massive infiltration, early lymphogenous and hematogenous dissemination. Ways to improve treatment

outcomes include developing individual treatment programmes. Given the unsatisfactory results of the treatment, the search for combined treatment options is well founded.

Materials and methods. An analysis was made of the treatment of PDTC in patients from May 2014 to July 2021. The study included 24 patients aged 22 to 81 years (9 (37.5 %) men and 15 (62.5 %) women). Surgical treatment was performed in 14 (58.3 %) cases. In 8 (33.3 %) cases, a course of radioiodine therapy with a total dose of 3–4 Gbq was performed in the postoperative period. Seven (29.2 %) patients underwent external beam radiation therapy. In 2 (8.3 %) cases, chemotherapy with carboplatin was performed simultaneously with external beam radiation therapy. Four (16.7 %) patients were prescribed lenvatinib. For one reason or another, 9 (37.5 %) patients did not receive treatment.

Results. For patients not treated, the overall survival rate was 5.8 ± 0.5 months, for patients treated – 9.6 ± 1.0 months ($p < 0.00095$). According to the index Lenvatinib showed a significant increase in the general group of patients – up to 15 months.

Conclusion. Combined treatment in the form of a combination of surgical, radiation and chemotherapeutic methods at PDTC, allows to achieve much higher survival. In order to achieve longer-term stabilization, further research is needed on new ways to enhance the anti-tumor effect of modern drugs.

Keywords: poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland, complex therapy, surgical treatment, radiation therapy, chemotherapy, targeted therapy

For citation: Isaev P.A., Polkin V.V., Severskaya N.V. et al. Results of treatment of patients with poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-17-24

Введение

Недифференцированная карцинома щитовидной железы (НКЩЖ) – это орфанная патология. Заболеваемость составляет 1–2 случая на 1 млн в год [1]. В структуре злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) доля НКЩЖ не превышает 1,7 %, при этом смертность колеблется от 33 до 50 % за 6 мес, что является непропорционально высоким показателем по сравнению с другими формами рака щитовидной железы (РЩЖ). Медиана выживаемости не превышает 5 мес, а выживаемость более 80 % пациентов не достигает 1 года [2, 3]. Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации по диагностике и лечению РЩЖ, IVA стадия НКЩЖ устанавливается в случае интратиреоидных форм опухолевого процесса, IVB – в случае экстратиреоидных форм, но без отдаленных метастазов, IVС стадия подразумевает наличие отдаленных метастазов. Только у 10 % пациентов опухоль ограничивается ЩЖ. Недифференцированная карцинома ЩЖ в большинстве случаев развивается внезапно и молниеносно. К моменту обращения за медицинской помощью у 40 % пациентов имеются регионарные, а у 50 % – отдаленные метастазы. Излюбленными органами-мишенями НКЩЖ являются легкие (25 %), средостение (25 %), печень (10 %), кости (6 %), почки (5 %), сердце (5 %) и головной мозг (3 %) [4].

Стремительно развивающиеся новые технологии секвенирования ДНК дополнительно прояснили генетические особенности НКЩЖ, одной из важных характеристик которого является высокая мутационная нагрузка из-за накопления различных соматических мутаций. Помимо мутаций в гене *TP53* (50–80 %), которые наиболее часто встречаются при НКЩЖ, описаны также мутации в других генах – *BRAF* (20–40 %), *RAS* (20–40 %), *PIK3CA* (10–20 %), *P TEN* (5–15 %),

STNNB1 (5–60 %), *AKT1* (5–10 %), – которые могут встречаться и при дифференцированном РЩЖ. Было высказано предположение, что предшественником НКЩЖ являются дифференцированные формы РЩЖ, в 30–50 % случаев это подтверждено данными морфологических исследований [5–11]. Вместе с тем существует мнение, что НКЩЖ возникает *de novo* у пациентов с длительным «зобным» анамнезом [12].

Мутации в хорошо известном гене – опухолевом супрессоре *TP53* вызывают ангиогенез, пролиферацию и дедифференцировку опухоли. Это ключевая мутация при НКЩЖ, и, к сожалению, в настоящее время не существует эффективной клинической стратегии воздействия на нее. Специфическая мутация *BRAF^{V600E}* вызывает конститутивную активацию пути MAPK. Последствиями этого являются ускорение роста опухоли и ее агрессивность, а также снижение экспрессии натрий / йодидного симпортера, что коррелирует с устойчивостью к РЙТ [13]. Мутации *PIK3CA* активируют сигнальный путь PI3K / Akt / mTOR, а это, в свою очередь, приводит к неконтрольному усилению роста клеток. Мутации *AKT1* также способствуют их росту и выживанию, что, безусловно, вызывает развитие резистентности к традиционным методам терапии и является еще одной целью для активных исследований [14]. *RAS* является онкогеном, мутации которого вызывают хромосомную нестабильность, деление, миграцию, жизнеспособность, метаболизм и дедифференцировку клеток [15]. *STNNB1* кодирует β-катенин, который служит ключевым компонентом клеточной адгезии и регуляции Wnt-сигнального пути. Активация этого сигнального пути при НКЩЖ обуславливает пролиферативную и инвазивную активность опухолевых клеток [16, 17]. Мутации в гене *P TEN* приводят к активации сигнальных путей PI3K /

АКТ / JAK / STAT / FAK / ERK1 / 2, что способствует развитию опухоли и ее прогрессии.

Исследование соматических мутаций в опухоли важно для понимания патогенеза и возможности проведения таргетной терапии.

Современные стандарты лечения НКЩЖ предусматривают комбинацию хирургического лечения, дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), системной лекарственной терапии, а также локальной химиотерапии (ХТ). Тем не менее значимо улучшить медиану общей выживаемости (ОВ) не удастся, хотя в недавно опубликованных отчетах и описанных клинических наблюдениях сообщалось об эффективности таргетной терапии. Новые варианты лечения могут быть связаны с применением мультикиназных ингибиторов [10, 18].

Цель исследования – повысить выживаемость больных НКЩЖ.

Материалы и методы

В основу настоящей работы положены наблюдения за 24 больными НКЩЖ (9 (37,5 %) мужчин и 15 (62,5 %) женщин), которые находились в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба с мая 2014 г. по июль 2021 г. У всех пациентов на момент обращения был опухолевый процесс IV стадии с поражением регионарных лимфатических узлов. Отдаленные метастазы выявлены у 18 (75 %) больных: у 8 (33,3 %) – в легкие, у 6 (25 %) – в легкие и кости, у 1 (4,2 %) – в легкие, кости и печень, у 1 (4,2 %) – в легкие и печень и еще у 1 (4,2 %) – в легкие, кости и кожу. Изолированное поражение метастазами костей наблюдалось в 1 (4,2 %) случае. Возраст больных находился в пределах от 22 до 81 года и в среднем составил $62,0 \pm 2,7$ года.

Хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии, радикальной шейной лимфодиссекции проведено 11 (45,8 %) больным, которое в 4 (16,7 %) наблюдениях закончилось наложением трахеостомы. Еще 3 (12,5 %) из 11 пациентов была выполнена тиреоидэктомия и селективная шейная лимфодиссекция. В 8 (33,3 %) случаях в послеоперационном периоде проведен курс РИТ (суммарная доза 3–4 Гбк). У 7 (29,2 %) больных в качестве комбинированного и симптоматического лечения выполнялась ДЛТ на гамма-терапевтических установках «Рокус» и «Агат-Р». Облучение проводили в традиционном режиме, 5 раз в неделю; разовая очаговая доза 2 Гр ежедневно (10 Гр в неделю). Величина суммарной очаговой дозы (СОД) варьировала от 60 до 66 Гр. Еще 1 больному проведена дистанционная гамма-терапия в конвенциональном режиме в самостоятельном варианте до СОД 66 Гр. В 2 (8,3 %) наблюдениях одновременно с ДЛТ выполнялась системная лекарственная терапия по схеме: карбоплатин в дозе 400 мг / м² внутривенно капельно 1 раз в 4 недели. Четверем (16,7 %) больным в режиме of-label была назначена системная лекарственная терапия

по схеме: ленватиниб в дозе 24 мг / день. Лечение не получили по тем или иным причинам 9 (37,5 %) пациентов.

Результаты

Общая выживаемость в исследуемой группе оказалась равной $7,6 \pm 0,7$ мес (см. рисунок). Общая выживаемость пациентов, не получивших лечение, составила $5,8 \pm 0,5$ мес, пациентов, получивших лечение, – $9,6 \pm 1,0$ мес ($p < 0,0001$; доверительный интервал 0,08–0,70; отношение рисков 0,23 (<1)). Таким образом, лучшие результаты наблюдались у больных, которым была проведена терапия. Применение ленватиниба продемонстрировало значимое увеличение показателей ОВ в общей группе пациентов – до 15 мес. При этом больные, которым был назначен ленватиниб, получили комбинированное лечение (операция, ДЛТ, РИТ, ленватиниб). Одному из 4 пациентов не проводилась ДЛТ, и ОВ составила 6 мес. У этого больного наблюдалось массивное метастатическое поражение легких, костей и печени; после хирургического лечения (тиреоидэктомии, радикальной шейной лимфодиссекции) он получил РИТ, а затем – таргетную терапию.

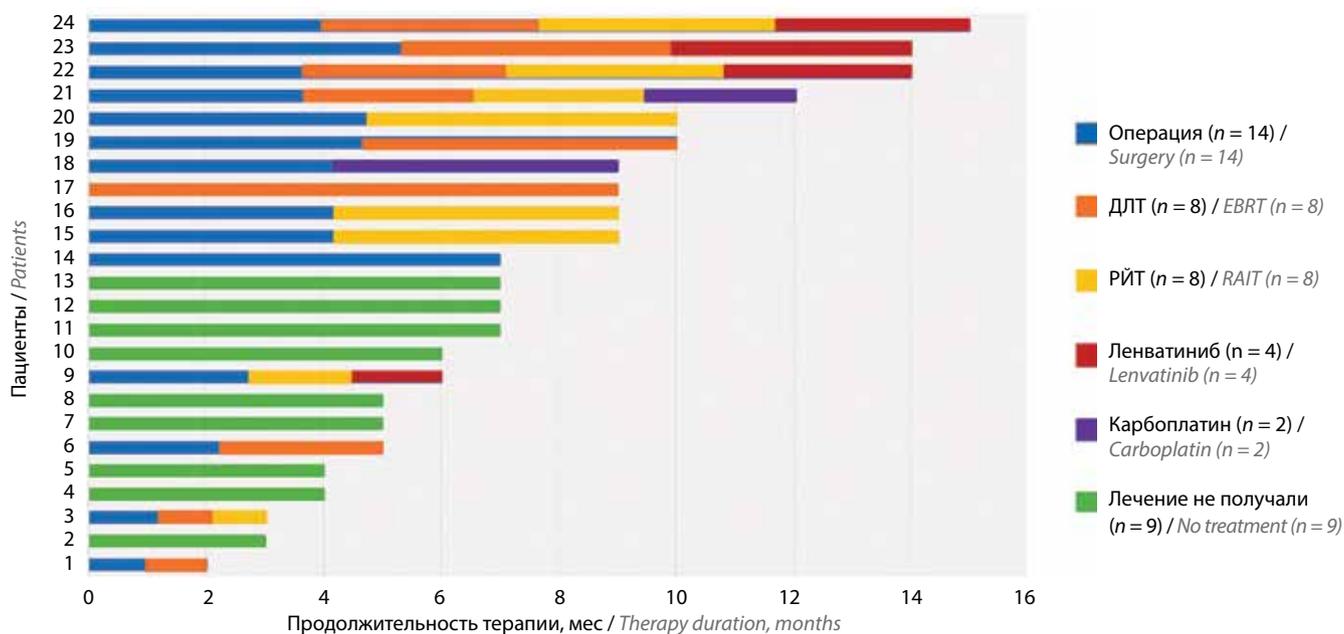
В качестве иллюстрации приведем клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 22 года. Обратился в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба с жалобой на наличие опухоли на переднебоковой поверхности шеи справа, которую самостоятельно обнаружил у себя в феврале 2016 г. Эхографически отмечалось увеличение ЩЖ за счет правой доли, которая замещена конгломератом гипоехогенных узлов размерами $52 \times 28 \times 26$ мм. Паратрахеально справа выявлены измененные лимфатические узлы размером до 9 мм, паравазально от нижней до средней трети обнаружены аналогичные лимфатические узлы размерами до 40×17 мм. Выполнена пункционная биопсия.

Заключение: в мазках обнаружены многочисленные полиморфные клетки злокачественного новообразования с гипо- и гиперхромной окраской хроматина ядра, наличием 1 и нескольких ядрышек. Клетки лежат преимущественно разрозненно. При иммуноцитохимическом исследовании в опухолевых клетках выявлены экспрессия тиреоидного фактора транскрипции 1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1), очаговая экспрессия Tg, а также отсутствие экспрессии CK19, CD45, S100, Melan-A и MB-45. Однозначно высказаться о характере процесса не представляется возможным. С целью уточнения диагноза рекомендовано гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Пациенту предложено хирургическое лечение. 16.03.2016 выполнена операция – тиреоидэктомия, радикальная шейная лимфаденэктомия справа.

Послеоперационный период протекал без особенностей. По данным гистологического исследования (№ 1994):



Варианты лечения и длительность ответа у пациентов с анапластическим раком щитовидной железы. ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; РИТ – радиоiodтерапия

Types of treatment and duration of response in patients with anaplastic thyroid cancer. EBRT – external beam radiation therapy; RAIT – radioactive iodine therapy

недифференцированный РЩЖ с инвазией в капсулу железы и прилежащие скелетные мышцы, множественные опухолевые эмболы в сосудах. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлены очаговая мембранно-цитоплазматическая экспрессия мультици-токератина AE1/AE3, диффузная мембранно-цитоплазматическая экспрессия виментина, диффузная ядерная экспрессия TTF-1. На 2-м этапе комбинированного лечения – 01.04.2016 – выполнена РИТ в суммарной дозе 4 ГБк, отмечено накопление радиофармпрепарата в проекции щитовидного хряща (менее 3 %). С 04.05.2016 по 03.06.2016 проведен курс ДЛТ на область удаленной ЩЖ и зоны регионарного лимфооттока (СОД 50 Гр). По данным контрольных спиральных компьютерных томографий от 27.06.2016 в легких визуализируются множественные очаговые образования с неровными относительно четкими контурами размером от 1,5 до 10 мм; на шее по ходу сосудистых пучков с обеих сторон определяются лимфатические узлы размером от 4 до 8 мм. Выполнена их пункционная биопсия. Заключение: клетки злокачественного новообразования недифференцированного типа. С 01.07.2016 назначена таргетная терапия, леватиниб в дозе 24 мг/день. Выживаемость без прогрессирования составила 15 мес.

Обсуждение

В немногочисленных ретроспективных исследованиях, в которых проводится анализ прогностических факторов НКЩЖ, есть указания на непродолжительную – от нескольких недель до нескольких месяцев – ОВ в этой когорте больных [5–7]. В таких ограниченных

по времени условиях течения опухолевого процесса стратификация риска может оказаться весьма полезной. Это дало бы возможность определить тактику ведения пациентов от поддерживающей терапии до агрессивного лечения.

Международные клинические исследования продемонстрировали зависимость ОВ от ряда параметров. Так, в исследовании М. Naumart и соавт. с участием 699 больных НКЩЖ была выявлена взаимосвязь стадии заболевания и ОВ. Для пациентов с опухолью стадии IVA она составила 9 мес, IVB – 4,8 мес и IVC – 3 мес [19].

В число неблагоприятных прогностических факторов ряд авторов включают пожилой возраст, наличие отдаленных метастазов, большой (>5 см) размер первичной опухоли, лейкоцитоз и др. [20]. Еще в одном многоцентровом исследовании, проведенном в Германии, с участием 100 пациентов с НКЩЖ к благоприятным прогностическим факторам, помимо возраста <70 лет и отсутствия отдаленных метастазов, относят полную резекцию опухоли [21]. Японская аналитическая группа провела проспективную оценку 74 наблюдений НКЩЖ, используя прогностический индекс (ПИ) для стратификации риска рецидива по 4 параметрам (максимально 4 балла): молниеносный характер опухолевого процесса, размер опухоли >5 см, наличие отдаленных метастазов и количество лейкоцитов >10 000 / мм³. Пациентам с низким ПИ (≤1) было проведено более агрессивное лечение, включающее хирургическое вмешательство, ДЛТ и ХТ. Общая выживаемость пациентов с ПИ ≤1 была достоверно выше (442 дня)

по сравнению с ОВ пациентов с ПИ ≥ 1 (113 дней) [20]. Одноцентровое исследование, осуществленное в Китае, показало лучшие результаты у пациентов в возрасте < 55 лет (0 баллов) с ПИ ≤ 1 , количеством тромбоцитов $< 300 \times 10^9/\text{л}$ (0 баллов), лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ (0 баллов) и опухолевым процессом IVA стадии (0 баллов) по сравнению с пациентами в возрасте ≥ 55 лет (1 балл), ПИ ≥ 1 , количеством тромбоцитов $\geq 300 \times 10^9/\text{л}$ (1 балл), лейкоцитов $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ (1 балл) и опухолевым процессом стадий IVB (1 балл) и IVC (2 балла) [22].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Нидерландах в период с 1989 по 2009 г., оценивалась ОВ в 2 группах пациентов с НКЩЖ. В 1-ю группу вошли 29 больных, у которых до развития НКЩЖ долгое время наблюдался зуб, во 2-ю группу – 65 больных без фоновой патологии ЩЖ. Общая выживаемость в обеих группах достоверно не различалась: 55 и 56 нед соответственно [23].

Из-за особенностей течения НКЩЖ показания к хирургическому лечению часто требуют персонализированного подхода. Согласно сведениям Национальной базы данных рака (National Cancer Database, NCDB), почти у 40 % пациентов диагноз не был верифицирован до операции, что привело к ошибкам при выборе алгоритма лечения. Н. Dralle и соавт. предлагают во всех случаях НКЩЖ без распространения на верхние дыхательные и пищеварительные пути выполнять операцию, а у пациентов с инвазивным ростом опухоли на структуры гортани, трахею и пищевод не проводить хирургическое вмешательство на первом этапе лечения [24]. R. Smallridge и соавт. рекомендуют хирургическое вмешательство при опухолевом процессе стадий IVA, IVB и даже при условно резектабельных опухолях, в случаях резекции R1 [1]. Вместе с тем P. Goffredo и соавт. полагают, что эта рекомендация несостоятельна [25]. В основе их утверждения лежит анализ данных 680 пациентов с НКЩЖ, получивших лечение с 2003 по 2006 г. В группе больных с заболеванием стадии IVA полного удаления опухоли удалось достичь в 60 % случаев, с заболеванием стадий IVB и IVC – в 36 и 30 % случаев соответственно. Тем не менее показатели ОВ пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство, была значимо выше, чем у пациентов, которым оно не проводилось: 9,7 мес против 3,0 мес.

E. Brignardello и соавт. использовали уникальный подход к лечению 55 пациентов с НКЩЖ стадий IVB и IVC в период с 1999 по 2012 г. [26]. В этой когорте были признаны операбельными 17 из 24 пациентов с опухолью IVB стадии и 24 из 31 больного с опухолью IVC стадии. Объемы хирургических вмешательств, помимо тиреоидэктомии и радикальной билатеральной шейной лимфаденэктомии, дополнялись другими хирургическими вмешательствами, такими как резекция мягких тканей, нервных структур и сосудов шеи. В 32 (78 %) из

41 наблюдений была выполнена только частичная резекция (R1), в 20 (48,8 %) – резекция с макроскопическим остатком, в 12 (29,2 %) – резекция с микроскопическим остатком опухолевой ткани. Полная резекция (R0) проведена 9 (22 %) пациентам. Авторы сообщают, что 2 (4,8 %) больным была наложена трахеостома, у 1 (2,4 %) больного течение послеоперационного периода осложнилось кровотечением, повреждение возвратного гортанного нерва отмечено у 2 (4,8 %) больных, гипотиреоз – у 11 (26,8 %). Общая выживаемость пациентов с полной и частичной резекцией и пациентов без лечения составила 6,5 и 1,5 мес соответственно. Подобная картина наблюдается и в группе наших больных.

В течение последнего десятилетия многими авторами инициируются мультимодальные подходы к лечению НКЩЖ, включающие ДЛТ, ХТ и таргетную терапию. Обширный анализ данных 1288 пациентов из NCDB показал, что выживаемость была значимо выше у больных, получивших ДЛТ в СОД ≥ 45 Гр, по сравнению с больными, которым проводили ДЛТ в СОД < 45 Гр или ее не выполняли [27]. В другом исследовании в группе из 40 пациентов, перенесших хирургическое лечение, ДЛТ и ХТ, показатели выживаемости были достоверно выше при ДЛТ в СОД ≥ 50 Гр по сравнению с ДОТ в СОД < 50 Гр: 10,5 и 3 мес соответственно [28]. Интересные данные получены N. Lowe и соавт.: больные, которым проводили ДЛТ и ХТ, имели значительно более длительную выживаемость (медиана 220 дней) по сравнению с больными, которым были выполнены хирургическое лечение и ДЛТ (медиана 176 дней), а также с больными, получившими только ДЛТ (медиана 58,5 дня) [29]. Применение ДЛТ в сочетании с ХТ продемонстрировало преимущество в изучаемой нами группе, однако, в отличие от данных исследования A. Dumke и соавт., СОД колебалась в пределах 60–66 Гр.

Клинических исследований, в ходе которых проводится сравнительный анализ различных схем ХТ у пациентов с НКЩЖ, немного. J. Wendler и соавт. сообщили о более высоких показателях выживаемости больных, в схему лечения которых была включена ХТ ($n = 56$), по сравнению с больными, которым она не проводилась ($n = 100$) [21]. Т. Higashiyama и соавт. отметили хорошие результаты лечения 13 пациентов, получавших паклитаксел еженедельно до и после операции с последующей ДЛТ [30]. Частота объективных ответов составила 33 %, причем у 1 больного зарегистрирован полный ответ. В настоящее время продолжается изучение терапевтической роли комбрестатина-А4Р (фосфбретабулина) – тубулинсвязывающего белка, обладающего антивазкуляльным действием. В группе из 80 пациентов оценивались эффективность и безопасность комбинации фосфбретабулина, карбоплатина и паклитаксела, вводимых каждые 3 нед в течение 6 циклов, по сравнению с контрольной группой,

где пациенты не получали фосфбетабулин. Медиана выживаемости больных групп фосфбетабулина и контроля составила 5,2 и 4 мес соответственно, 1-летняя выживаемость — 25,9 и 8 % соответственно. К факторам, улучшающим показатели выживаемости, также относились ранее проведенное хирургическое лечение (медиана выживаемости 8,2 мес в группе фосфбетабулина и 3 мес в контрольной группе) и возраст <60 лет (медиана выживаемости 10,9 мес в группе фосфбетабулина и 6,8 мес в контрольной группе) [31].

На немногочисленной когорте пациентов в нашем исследовании ($n = 24$) мы не смогли провести одно- и многофакторный анализ влияния тех или иных показателей и критериев (пол, возраст, соматическое состояние, наличие мутаций, наличие и локализация метастазов, объем опухолевого поражения, проведенное лечение и др.) на показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования.

В настоящее время осмысление генетических механизмов и выявление биологических маркеров опухолевого роста формируют индивидуальный молекулярный фенотип трансформированных клеток, так называемый генетический портрет опухоли, понимание которого обеспечит возможность подбора направленной, в том числе таргетной, терапии. Чтобы добиться лучших показателей выживаемости пациентов с НКЩЖ, в Германии был разработан протокол лечения этой категории больных, который позволяет стандартизировать терапию с приемлемой токсичностью в случаях нерезектабельных опухолей.

В отдельных обзорах продемонстрированы преимущества ингибиторов BRAF — вемуروفениба и сорафениба [32, 33]. В исследовании V. Subbiah и соавт. со-

общается о впечатляющем общем ответе на лечение добрафенибом в сочетании с траметинибом — 69 % [34]. М. Tahara и соавт. опубликовали данные о 17 пациентах с НКЩЖ, получавших ленватиниб. Медиана выживаемости составила 10,6 мес, частота объективных ответов — 24 % [35]. В нашей группе мы не наблюдали частичных или полных ответов, вместе с тем у 2 больных была достигнута длительная стабилизация заболевания и профиль безопасности препарата оказался приемлемым.

Заключение

Алгоритмы лечения резектабельной НКЩЖ по-прежнему предусматривают использование методов локального контроля (хирургическое лечение, лучевая терапия) в сочетании с адьювантной терапией. Однако у большинства пациентов имеются нерезектабельные местно-распространенные и метастатические формы заболевания.

На основе полученных нами данных можно сделать вывод о повышении показателей ОВ при использовании ленватиниба в лечении больных НКЩЖ.

Ранее осуществлялись попытки оценить эффективность и безопасность таргетных препаратов в зависимости от генетических особенностей НКЩЖ, и даже были получены интересные предварительные результаты, но из-за небольшого количества больных, соответствующих критериям включения/исключения, эти исследования были остановлены. В последние годы активно изучается возможность сочетания таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с НКЩЖ. По предварительным данным, полученным в клиническом эксперименте *in vivo*, показана эффективность такого подхода, но он требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smallridge R., Ain K., Asa S. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(11):1104–39. DOI: 10.1089/thy.2012.0302
- Smallridge R., Copland J. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:486–97. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.013
- Dijkstra B. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci* 2007;176(2):87–90. DOI: 10.1007/s11845-007-0041-y
- Ranganath R., Shah M., Shah A. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(5):387–91. DOI: 10.1097/MED.000000000000189
- Sugitani I., Miyauchi A., Sugino K. et al. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg* 2012;36(6):1247–54. DOI: 10.1007/s00268-012-1437-z
- Sun C., Li Q., Hu Z. et al. Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma: experience from a single institution in China. *PLoS One* 2013;8:e80011. DOI: 10.1371/journal.pone.0080011
- Zivaljevic V., Tausanovic K., Paunovic I. et al. Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2014;5:240513. DOI: 10.1155/2014/240513
- Kunstan J., Juhlin C., Goh G. et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet* 2015;24(8):2318–29. DOI: 10.1093/hmg/ddu749
- Landa I., Ibrahimasic T., Boucai L. et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):105–66. DOI: 10.1172/JCI85271
- Lattayer S., Tiedje V., Konig K. et al. Targeted next-generation sequencing for TP53, RAS, BRAF, ALK and NF1 mutations in anaplastic thyroid cancer. *Endocrine* 2016;54:733–41. DOI: 10.1007/s12020-016-1080-9
- Tiedje V., Ting S., Herold T. et al. NGS based identification of mutational hotspots for targeted therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(26):42613–20. DOI: 10.18632/oncotarget.17300
- Aldinger K. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978;41(6):2267–75. DOI: 10.1002/1097-0142(197806)41:6<2267::aid-cnrcr2820410627>3.0.co;2-7

13. Zhang Z. Histone deacetylation of NIS promoter underlies BRAF V600E-promoted NIS silencing in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(2):161–73. DOI: 10.1530/ERC-13-0399
14. Lee J., Hwang J., Lee E. Recent progress of genome study for anaplastic thyroid cancer. *Genomics Inform* 2013;11(2):68–75. DOI: 10.5808/GI.2013.11.2.68
15. Howell G., Hodak S., Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. *Oncologist* 2013;18(8):926–32. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0072
16. Garcia-Rostan G., Camp R., Herrero A. et al. β -Catenin dysregulation in thyroid neoplasms. *Am J Pathol* 2001;158(3):987–96. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64045-x
17. Sastre-Perona A., Santisteban P. Role of the Wnt pathway in thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:31.
18. Brauner E., Gunda V., Vanden Borre P. et al. Combining BRAF inhibitor and anti PD-L1 antibody dramatically improves tumor regression and anti tumor immunity in an immunocompetent murine model of anaplastic thyroid cancer. *Oncotarget* 2016;7(13):17194–211. DOI: 10.18632/oncotarget.7839
19. Haymart M., Banerjee M., Yin H. et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer* 2013;119(17):3133–9. DOI: 10.1002/cncr.28187
20. Orita Y., Sugitani I., Amemiya T., Fujimoto Y. Prospective application of our novel prognostic index in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2011;150(6):1212–9. DOI: 10.1016/j.surg.2011.09.005
21. Wendler J., Kroiss M., Gast K. et al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur J Endocrinol* 2016;175(6):521–9. DOI: 10.1530/EJE-16-0574
22. Sun C., Li C., Hu Z. et al. Influence of risk grouping on therapeutic decisions in patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(4):985–93. DOI: 10.1007/s00405-014-2937-2
23. Stegink L., van Dijk B., Links T., Plukker J. Survival in anaplastic thyroid cancer in relation to pre-existing goiter: a population-based study. *Am J Surg* 2015;209(6):1013–19. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.06.027
24. Dralle H., Musholt T., Schabram J. et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(3):347–75. DOI: 10.1007/s00423-013-1057-6
25. Goffredo P., Thomas S., Adam M. et al. Impact of timeliness of resection and thyroidectomy margin status on survival for patients with anaplastic thyroid cancer: an analysis of 335 cases. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4166–74. DOI: 10.1245/s10434-015-4742-6
26. Brignardello E., Palestini N., Felicetti F. et al. Early surgery and survival of patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of a case series referred to a single institution between 1999 and 2012. *Thyroid* 2014;24(11):1600–6. DOI: 10.1089/thy.2014.0004
27. Pezzi T., Mohamed A., Sheu T. et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017;123(9):1653–61. DOI: 10.1002/cncr.30493
28. Dumke A., Pelz T., Vordermark D. Long-term results of radiotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol* 2014;9(1):90. DOI: 10.1186/1748-717X-9-90
29. Lowe N., Loughran S., Slevin N., Yap B. Anaplastic thyroid cancer: the addition of systemic chemotherapy to radiotherapy led to an observed improvement in survival – a single centre experience and review of the literature. *Sci World J* 2014;2014:674583. DOI: 10.1155/2014/674583
30. Higashiyama T., Ito Y., Hirokawa M. et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20(1):7–14. DOI: 10.1089/thy.2009.0115
31. Sosa J., Elisei R., Jarzab B. et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014;24(2):232–40. DOI: 10.1089/thy.2013.0078
32. Marten K., Gudena V. Use of vemurafenib in anaplastic thyroid carcinoma: a case report. *Cancer Biol Ther* 2015;16(10):1430–3. DOI: 10.1080/15384047.2015.1071734
33. Savvides P. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2013;23(5):600–4. DOI: 10.1089/thy.2012.0103
34. Subbiah V., Kreitman R., Wainberg Z. et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2017;36(1):7–13. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785
35. Tahara M., Kiyota N., Yamazaki T. et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol* 2017;7:25. DOI:10.3389/fonc.2017.00025

Вклад авторов

П.А. Исаев: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

В.В. Полькин: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

А.К. Плугарь: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.Д. Каприн, С.А. Иванов: идея и разработка концепции исследования, критический анализ литературы;

А.А. Ильин, Н.В. Северская: описание результатов и формулирование выводов исследования.

Authors' contribution

P.A. Isaev: article writing, reviewing publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;

V.V. Polkin: article writing, review of publications on the topic of the article;

A.K. Plugar: obtaining data for analysis, analysis of the received data;

A.D. Kaprin, S.A. Ivanov: idea and development of the research concept, critical analysis of literature;

A.A. Ilyin, N.V. Severskaya: description of the results and formulation of the conclusions of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

А.К. Плугарь / A.K. Plugar: <https://orcid.org/0000-0002-0049-4309>

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава 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 A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 15.02.2022. **Принята к публикации:** 16.06.2022.

Article submitted: 15.02.2022. **Accepted for publication:** 16.06.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-25-32



Сравнение чрезротового и комбинированного доступов при хирургическом лечении местно-распространенного рака языка и дна полости рта

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

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

Контакты: Андрей Викторович Карпенко andrei_karpenko@mail.ru

Введение. Хирургический доступ при раке полости рта является одним из ключевых моментов, определяющих онкологическую эффективность лечения, риск развития осложнений в послеоперационном периоде, необходимость использования дополнительного пластического материала и т. д. В настоящее время отсутствуют жесткие стандарты применения того или иного вида доступа, базирующиеся на строго научных данных при определенной глубине инвазии первичной опухоли.

Цель исследования – ретроспективный сравнительный анализ онкологической эффективности чрезротового и комбинированного доступов в хирургическом лечении рака полости рта умеренной степени местного распространения.

Материалы и методы. В исследование включены 75 пациентов в возрасте от 30 до 80 лет с плоскоклеточным раком языка и дна полости рта с глубиной инвазии от 10 до 20 мм, 29 из которых удаление опухоли полости рта проводилось чрезротовым (1-я группа), а 45 – комбинированным (2-я группа) доступом. Для пациентов 2-й группы была характерна большая степень местного и регионарного распространения опухолевого процесса. Адьювантная лучевая терапия проведена 13 пациентам 1-й и 27 пациентам 2-й группы. Онкологическая эффективность сравнивалась с помощью следующих параметров: частота местного и регионарного рецидивов, отдаленного метастазирования, локорегионарный контроль, общая выживаемость по методу Каплана–Майера.

Результаты. Средний срок наблюдения составил $33,77 \pm 27,72$ мес (диапазон 14–115 мес). Частота местного и регионарного рецидивов и отдаленного метастазирования оказалась выше во 2-й группе по сравнению с 1-й группой (20 % против 10,3 %; 22,2 % против 17,2 %; 11,1 % против 6,9 % соответственно), а локорегионарный контроль – в 1-й группе (72,4 % против 62,2 %). Ни для одного из вышеприведенных параметров разница не достигла уровня статистической значимости. Медиана общей выживаемости была статистически достоверно выше в 1-й группе: $66 \pm 17,42$ мес против $23 \pm 3,85$ мес ($p = 0,030$). Худшие результаты лечения пациентов 2-й группы могут быть объяснены большей степенью распространенности опухолевого процесса.

Заключение. Полученные результаты не позволяют сделать вывод о преимуществе комбинированного доступа над менее агрессивным чрезротовым при раке языка и дна полости рта средней степени местного распространения с глубиной инвазии от 10 до 20 мм. В связи с этим нельзя рекомендовать данный подход в качестве универсального доступа при таком местном распространении опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак полости рта, хирургический доступ, местный рецидив, глубина инвазии

Для цитирования: Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Николаева О.М. Сравнение чрезротового и комбинированного доступов при хирургическом лечении местно-распространенного рака языка и дна полости рта. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):25–32. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-25-32

Comparison of transoral and combined approach for surgical treatment of moderately advanced tongue and floor of the mouth cancer

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

Leningrad Regional Clinical Oncologic Dispensary; 37–39 Liteinyy Prospect, Saint Petersburg 191014, Russia

Contacts: Andrey Victorovich Karpenko andrei_karpenko@mail.ru

Introduction. Surgical approach for oral cancer treatment is one of the key factors that determines oncologic effectiveness, risk of postoperative complications, need for reconstructive methods etc. Currently, there exists lack of strict criteria for using one or another approaches based on the sound scientific evidence for a primary tumor of given depth of invasion.

Aim. The aim of the study is a retrospective comparative analysis of oncologic efficiency of transoral and combined approaches for surgical treatment of tongue and floor of the mouth moderately advanced carcinoma.

Materials and methods. 75 patients aged between 30 and 80 years with tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma with depth of invasion from 10 to 20 mm were included into the study. In 29 cases the tumor was resected transorally (Group 1), in 45 – *via* combined approach (Group 2). Group 2 patients had more advanced tumors both locally and regionally. 13 patients of Group 1 and 27 patients of Group 2 underwent adjuvant radiotherapy. The following parameters were used for comparative analysis: the rate of local and regional recurrence, locoregional control, the rate of distant metastasis and Kaplan–Meyer overall survival.

Results. Mean follow up was 33.77 ± 27.72 months (range 14–115 months). The rate of local and regional recurrence was higher in Group 2 (20 % vs 10.3 % and 22.2 % vs 17.2 % respectively). Locoregional control was better in Group 1 (72.4 % vs 62.2 %). The difference for neither of the above-mentioned parameters did not reach statistical significance. Median survival was statistically significantly better in Group 1: 66 ± 17.42 months vs 23 ± 3.85 months ($p = 0.030$). Poorer treatment results in Group 2 can be explained by a higher proportion of patients with more advanced tumors in this group.

Conclusion. The results of the present study do not allow to conclude that combined approach has oncologic advantage over less aggressive transoral approach for tumors with depth of invasion from 10 to 20 mm. It is questionable to recommend the combined approach as a universal one for lesions with such a stage of local invasiveness.

Keywords: oral cancer, surgical approach, local recurrence, depth of invasion

For citation: Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A., Nikolayeva O.M. Comparison of transoral and combined approach for surgical treatment of moderately advanced tongue and floor of the mouth cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):25–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-25-32

Введение

Согласно отечественным и международным рекомендациям хирургический подход является неотъемлемым этапом в лечении рака полости рта. Одной из его целей является радикальное удаление первичной опухоли с адекватными краями резекции и последующим устранением дефекта различными способами, что позволяет минимизировать неизбежное функциональное ухудшение и снижение качества жизни пациентов.

В последние десятилетия повышенный интерес вызывает именно последний аспект использования оперативного пособия, а проблеме адекватности хирургического доступа уделяется гораздо меньше внимания. Общеизвестным является факт возможности выполнения чрезротовой резекции при небольших опухолях, расположенных в переднем отделе ротовой полости [1–4]. Если в таких случаях имеется необходимость проведения шейной лимфодиссекции, то клетчатка шеи удаляется отдельно, а сообщение между раной на шее и полостью рта отсутствует.

При более распространенных опухолях применяют комбинированные доступы (чрезротовой-чресшейный) с мандибулотомией или без нее [5–7], при использовании которых рана на шее и дефект ротовой полости представляют собой единое пространство, а первичная опухоль, как правило, удаляется единым блоком с шейной клетчаткой. Обоснованием такой, более радикальной, методики являются представления о достижении более адекватного глубокого края резекции при ком-

бинированном доступе и потенциальной значимости атипичных регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (лингвальных ЛУ), лежащих выше челюстно-язычной мышцы, которые могут остаться нетронутыми при чрезротовом доступе и послужить источником возникновения рецидива заболевания [8].

Кроме того, некоторые онкологи пытаются обосновать концепцию так называемого T–N (tumor–node) тракта, по которому происходит лимфогенное распространение опухолевого процесса [6, 9]. По их мнению, только так называемый компартмент-ориентированный моноблочный способ удаления опухоли вместе с шейной клетчаткой является адекватным при хирургическом лечении местно-распространенного рака языка и дна полости рта. Это практически невозможно оспорить при значительном местном распространении первичной опухоли, когда в ходе предоперационного обследования и / или интраоперационно выявляют признаки массивной инвазии опухолевым процессом надподъязычной группы мышц. Однако целесообразность такого подхода при более лимитированном поражении мышц не представляется однозначной, поскольку его применение ведет: а) к широкому сообщению полости рта с раной на шее и повышению риска послеоперационной инфекции, б) возникновению необходимости использования дополнительного пластического материала для устранения дефекта ротовой полости и, наконец, в) потенциальному ухудшению функциональных результатов оперативного лечения.

Целью исследования является сравнение онкологических результатов лечения плоскоклеточного рака языка и дна полости рта умеренной степени местного распространения при использовании чрезротового и комбинированного доступов.

Материалы и методы

Была проанализирована компьютерная база данных пациентов с установленным диагнозом «рак полости рта», прооперированных с 2009 по 2019 г. на первом этапе противоопухолевого лечения в отделении опухолей головы и шеи Ленинградского областного клинического онкологического диспансера. Критериями включения в исследование служили:

- локализация: язык и дно полости рта;
- известная глубина инвазии (ГИ) от 10 до 20 мм включительно;
- отсутствие костной инвазии.

Пациенты с опухолями другой локализации в пределах ротовой полости в исследование не включались. Пациенты с опухолями с неизвестной ГИ или ГИ, выходящей за пределы вышеуказанного диапазона, исключались из исследования. Вышеупомянутым критериям соответствовали 74 пациента (58 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст $57,42 \pm 9,63$ года). В 1-ю группу вошли 29 больных, которым выполнено удаление опухоли чрезротовым доступом (рис. 1), во 2-ю – 45 пациентов, которым проведено удаление опухоли полости рта комбинированным (чрезротовым-чресшейным, pull-through) доступом (рис. 2).

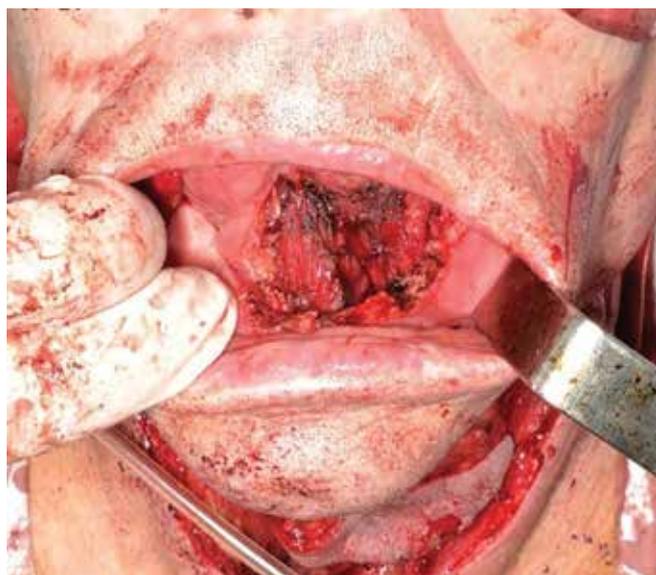


Рис. 1. Дефект ротовой полости после удаления опухоли чрезротовым доступом у пациентов 1-й группы. Отсутствует сообщение между полостью рта и раной на шее

Fig. 1. Defect of the oral cavity after resection via transoral approach in Group 1 patients. No communication between oral cavity and neck wound

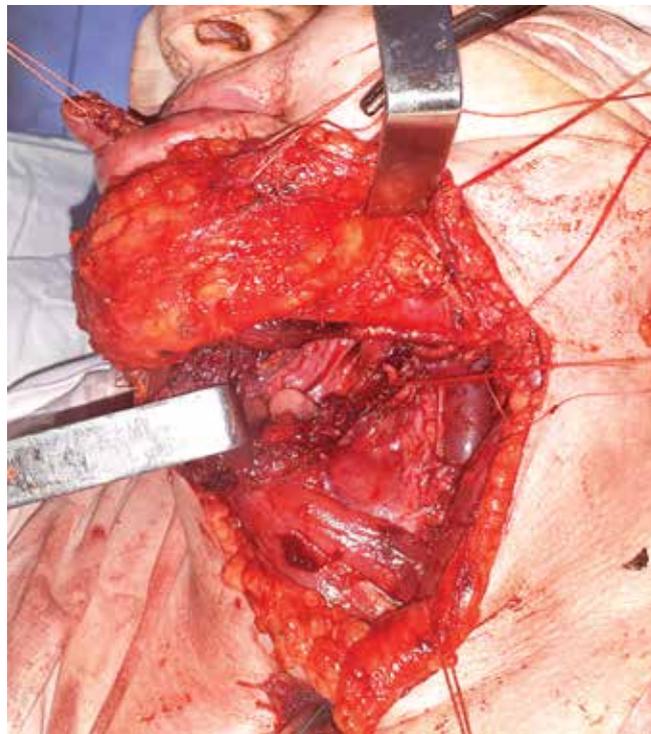


Рис. 2. Послеоперационный дефект после удаления опухоли комбинированным доступом у пациентов 2-й группы. Обширное сообщение между полостью рта и раной на шее

Fig. 2. Postoperative defect after resection via combined approach in Group 2 patients. Wide communication between oral cavity and neck wound

Клиническая характеристика пациентов, детали оперативного и адьювантного лечения представлены в табл. 1.

С учетом критериев включения/исключения первичные опухоли у всех пациентов соответствовали индексам pT2–T38 классификации Tumor, Nodus и Metastasis (TNM) 8-й редакции, однако соотношение менее распространенных и более распространенных опухолевых поражений оказалось неравнозначным: отмечалось явное преобладание последних во 2-й группе (80 % против 48,3 %). Также средняя ГИ была почти на 2 мм больше во 2-й группе. Наконец, соотношение случаев вовлечения и невовлечения в патологический процесс регионарных ЛУ в обеих группах было противоположным: 24 % против 76 % в 1-й группе и 62 % против 38 % – во 2-й.

Большая степень распространенности опухолевого процесса во 2-й группе определила особенности хирургического этапа операции (чаще использовалась шейная лимфаденэктомия, выполнялись резекции нижней челюсти и применялся дополнительный пластический материал для устранения дефектов ротовой полости), а также более частое применение адьювантной лучевой терапии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (60 % против 44,8 %). Таким образом, выделенные группы пациентов оказались неоднородными по стадиям

Таблица 1. Характеристика пациентов, распространенность опухолевого процесса и характер лечения**Table 1.** Patients, characteristics, postoperative staging and treatment details

Показатель Parameter	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)		
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	Всего Total
Пол: Gender:			
мужской male	20 (69)	38 (84)	58 (78)
женский female	9 (31)	7 (16)	16 (22)
всего total	29 (100)	45 (100)	74 (100)
Возраст: средний \pm СО, лет Age: mean \pm SD, years	58,21 \pm 10,67	56,91 \pm 8,98	57,42 \pm 9,63
Локализация: Site:			
язык tongue	23 (79)	29 (64)	52 (70)
дно полости рта floor of mouth	6 (21)	16 (36)	22 (30)
рТ-стадия (по TNM 8-й редакции): pT-stage (TNM v. 8):			
рТ2	15 (51,7)	9 (20)	24 (32)
рТ3	14 (48,3)	36 (80)	50 (68)
Средняя глубина инвазии \pm СО, см Mean depth of invasion \pm SD, sm	1,22 \pm 0,30	1,41 \pm 0,37	1,33 \pm 0,35
N стадия: N stage:			
рN0	22 (76)	17 (38)	39 (52,7)
рN+	7 (24)	28 (62)	35 (47,3)
Стадия: Stage:			
II	13 (44,8)	1 (1,3)	14 (18,9)
III	10 (34,5)	25 (33,8)	35 (47,3)
IV	6 (20,7)	19 (34,1)	25 (33,8)
Краевая ман- дибулэктомия: Marginal mandibulectomy:			
да yes	4 (13,8)	29 (64,4)	33 (44,6)
нет no	25 (86,2)	16 (35,6)	41 (55,4)
Шейная лимфодиссекция: Neck dissection:			
да yes	23 (79,3)	45 (100)	68 (91,9)
нет no	6 (20,7)	0 (0)	6 (8,1)

Реконструкция: Reconstruction:			
первичный шов primary suturing	18 (62,1)	3 (6,7)	21 (28,4)
лоскуты flaps	11 (37,9)	42 (93,3)	53 (71,6)
с осевым крово- снабжением with axial blood supply	7	11	18
свободные лоскуты free flaps	4	31	35 (25,7)
Адьювантная лучевая терапия: adjuvant radiotherapy			
да yes	13 (44,8)	27 (60)	40 (54)
нет no	16 (55,2)	18 (40)	34 (46)

Примечание. СО – стандартное отклонение; TNM – Tumor, Nodus u Metastasis.

Note. SD – standard deviation; TNM – Tumor, Nodus u Metastasis.

распространенности опухолевого процесса и характеру противоопухолевого лечения, что заставляет с осторожностью подходить к сравнению и интерпретации полученных результатов.

Для сравнения результатов лечения применялись частота местного, регионарного рецидивов, локорегионарный контроль (ЛК), а также показатели общей выживаемости по методу Каплана–Майера. Выживаемость высчитывалась с использованием даты последнего контакта с пациентом или даты его смерти. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 23.0 для Windows. Логранговый критерий использован для оценки разницы в параметрах выживаемости. Точный критерий Фишера применяли для выяснения статистической значимости дискретных величин (местный, регионарный рецидивы и ЛК).

Результаты

Средний срок наблюдения для всех пациентов составил $33,77 \pm 27,72$ мес (медиана 24,5 мес; диапазон 4–115 мес). За это время диагностированы 12 местных и 15 регионарных рецидивов заболевания у 25 больных (у 4 наблюдался ЛК). Показатели эффективности противоопухолевого лечения оказались выше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: частота местных рецидивов – 10,3 % против 20 %, частота регионарных рецидивов – 17,2 % против 22,2 %, ЛК – 72,4 % против 62,2 %, однако ни для одного из вышеупомянутых параметров разница не достигла статистической значимости (табл. 2).

Исходя из предположения, что методика выполнения первичного хирургического пособия оказывает влияние на возникновение регионарных рецидивов

только в зоне оперативного вмешательства, отдельно была проанализирована частота их развития при исключении регионарных рецидивов на контрлатеральной, неоперированной, стороне шеи. Разница в частоте этих рецидивов оказалась статистически незначимой (6,9 % в 1-й группе и 15,6 % – во 2-й) (табл. 2). Аналогичную характеристику имела и частота отдаленного метастазирования (6,9 % против 11,1 %). Вне зависимости от доступа частота развития местного рецидива возрастала при увеличении ГИ: 4,2 % (1 / 24) при ГИ 10 мм и 22 % (11 / 50) при ГИ >10 мм, хотя эта разница оказалась статистически недостоверной ($p = 0,089$).

Таблица 2. Онкологические результаты, локорегионарный контроль, отдаленные метастазы и общая выживаемость пациентов 1-й и 2-й групп

Table 2. Oncologic results, locoregional control, distant metastases and overall survival of patients in Groups 1 and 2

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	<i>p</i>	Всего Total
Местный рецидив, абс. (%) Local recurrence, abs. (%):				
pT2	1 (6,7)	0 (0)	1,000	12 (16,2)
pT3	2 (14,3)	9 (25)	0,705	
всего <i>total</i>	3 (10,3)	9 (20)	0,345	
Регионарный рецидив, абс. (%) regional recurrence, abs. (%):			0,769	
оперированная сторона dissected side	2 (6,9)	7 (15,5)		9 (12,1)
неоперированная сторона undissected side	3 (10,3)	3 (6,7)		6 (8,2)
всего <i>total</i>	5 (17,2)	10 (22,2)		15 (20,3)
Отдаленные метастазы, абс. (%) Distant metastases, abs. (%)	2 (6,9)	5 (11,1)	0,697	7
Локорегионарный контроль, % Locoregional control, %	72,4	62,2	0,454	66,2
Медиана выживаемости, месяцы ± СО Median survival, months ± SD	66 ± 17,42	23 ± 3,85	0,030	33 ± 7,66

Примечание. СО – стандартное отклонение. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.
Note. SD – standard deviation. Statistically significant differences are highlighted in bold.

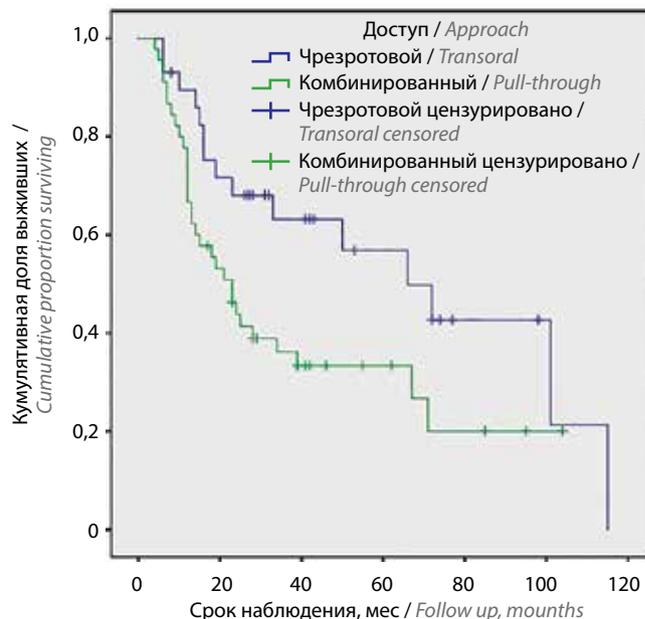


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость в 1-й (чрезротового доступа) и 2-й (комбинированного доступа) группах. Различия статистически значимо ($p = 0,030$)

Fig. 3. Kaplan–Maier overall survival curves for Group 1 (transoral approach) and Group 2 (combined approach). The difference was statistically significant ($p = 0,030$)

В обеих группах отмечалось увеличение частоты возникновения местного рецидива при увеличении ГИ: с 6,7 (при ГИ 10 мм) до 14,3 % (при ГИ >10 мм) в 1-й группе и с 0 до 25 % соответственно во 2-й группе.

Раздельный анализ связи хирургического доступа с частотой местного рецидива для опухолей стадий pT2 и pT3 не выявил статистически значимой достоверности ($p = 1,000$ и $p = 0,705$ соответственно) (см. табл. 2). Пятилетняя общая выживаемость в 1-й группе составила 63,2 %, во 2-й – 33,4 % (см. табл. 2; рис. 1). Статистически значимые различия результатов лечения между исследуемыми группами, свидетельствующие о преимуществах чрезротового доступа, были отмечены только для показателя общей выживаемости ($p = 0,030$).

Обсуждение

Таким образом, согласно результатам настоящего исследования, ни один из параметров онкологической эффективности, за исключением общей выживаемости, не позволяет отдать предпочтение какому-то из рассматриваемых доступов при хирургическом лечении рака полости рта умеренной степени местного распространения (ГИ от 10 до 20 мм включительно). Самым логичным объяснением худших результатов во 2-й группе является то обстоятельство, что в этой группе преобладали пациенты с заболеванием более распространенных стадий. Из всех онкологических результатов частота развития местного рецидива является

величиной, пожалуй, наиболее релевантной проблеме выбора хирургического доступа.

В отличие, например, от частоты возникновения скрытых регионарных метастазов, факторы, относящиеся к методике хирургического лечения и влияющие на риск местного рецидива заболевания, изучены в гораздо меньшей степени. Например, в сравнительный метаанализ чрезротового и комбинированного доступов, опубликованный в 2017 г., авторы смогли включить только 8 сообщений ретроспективного характера [10]. Согласно полученным данным комбинированный доступ является более эффективным, однако при внимательном рассмотрении названный метаанализ может быть предметом критики. Это касается времени выполнения отдельных исследовательских работ: 6 из 8 проведены с 1973 по 2007 г., когда действовала другая версия классификации TNM, а GI не была рутинным параметром послеоперационного патоморфологического заключения. С осторожностью следует относиться и к выбранной авторами единственной сравниваемой величине — ЛК, который подразумевает объединение всех случаев местного и регионарного рецидивов в один параметр. Последнее обстоятельство может привести к тому, что сравнение 2 методик будет проводиться как по значимым событиям (местный рецидив по глубине, регионарный рецидив в лингвальных ЛУ), так и по событиям, имеющим весьма слабую причинно-следственную связь с выбранной методикой (местный рецидив по периферии, регионарный рецидив в контрлатеральных ЛУ и т. д.).

Определенно, изучение столь узкой темы должно подразумевать более детальное исследование сравниваемых когорт пациентов и течения заболевания, что вряд ли возможно при выполнении анализов подобного рода. Этот недостаток характерен для любого ретроспективного анализа, включая настоящий, основанный на изучении медицинской документации, записи в которой зачастую носят довольно формальный характер. Только проспективные исследования с тщательным анализом каждой клинической ситуации и ее правильной интерпретацией могли бы решить эту проблему.

Тем не менее комбинированные доступы и в настоящее время приветствуются некоторыми специалистами. Группа итальянских хирургов подвергла эти методы дальнейшей модификации, предложив концепции так называемого T–N тракта и компартмент-ориентированных глоссэктомий [6]. Последняя концепция базируется на предположении о том, что фасциальные прослойки между мышцами языка служат барьером для распространения опухоли, а следование описанной методике позволяет удалять опухоль в блоке по аналогии с хирургией сарком мягких тканей. Авторы выполнили ретроспективный анализ результатов применения стандартной блоковой и компартмент-ориентированной резекции языка у пациентов с опухолями языка стадии

T2–4a (по TNM 7-й редакции) и пришли к выводу о преимуществе последней методики: 5-летний локальный контроль в группе компартмент-ориентированной хирургии оказался на 16,8 % выше, чем в группе стандартных резекций (88,4 % против 71,6 %).

Еще более впечатляющие результаты при применении этой методики были получены С. Piazza и соавт. [9]: 0 местных рецидивов у 45 пациентов с опухолями стадии pT3 (по классификации TNM 8-й редакции). Этим результатам противоречат данные, приведенные G. Tirelli и соавт. [11]. Авторы сравнили эффективность лечения 147 пациентов с раком дна полости рта и языка, 85 из которых опухоль удаляли чрезротовым, а 62 — комбинированным доступом. Аналогично настоящему исследованию в группе комбинированного доступа преобладали заболевания более распространенных стадий. Все онкологические показатели оказались выше в группе чрезротового доступа (локальный контроль 88,2 % против 74,2 %), что соответствует результатам настоящего исследования. Отдельный анализ опухолей стадии pT3 (по классификации TNM 8-й редакции) также показал преимущество менее агрессивного хирургического доступа. Таким образом, для достижения адекватной резекции языка / дна полости рта при их опухолевом поражении умеренной степени локального распространения существующая доказательная база в отношении выбора доступа достаточно противоречива, и необходимость дальнейших усилий в этом направлении является несомненной.

Исследования T–N тракта, проведенные пока только одной группой специалистов [12], до сих пор находятся на начальной стадии. Авторы определяют этот тракт как совокупность тканей, находящихся между подбородочно-язычной и челюстно-подъязычной мышцами и содержащих подъязычную слюнную железу, жировую клетчатку, лингвальные и сублингвальные ЛУ, нервы и сосуды. По их мнению, T–N тракт является путем лимфогенного распространения первичной опухоли языка и дна полости рта в регионарные шейные ЛУ, и только блоковые компартмент-ориентированные резекции позволяют единым блоком удалять первичную опухоль, данный тракт и регионарные ЛУ. Оставляя в стороне чисто теоретические рассуждения о местонахождении подобного тракта при опухолевом поражении других локализаций в пределах ротовой полости (твердое небо, десна верхней челюсти, щека), стоит упомянуть, что частота локального рецидива в группе пациентов с опухолями стадии T1–4a (по классификации TNM 7-й редакции) без указания GI оказалась равной 19 %, что практически не отличается от результатов настоящего и некоторых других исследований, в ходе которых применялся менее агрессивный чрезротовой доступ.

Чуть более изученным является вопрос о лингвальных ЛУ, которые не укладываются в современную

классификацию шейных ЛУ и потенциально могут служить коллектором клеток опухоли, превращаясь в регионарные метастазы, на которые редко обращается внимание при дооперационной оценке опухолевого процесса. Частота их метастатического поражения, по данным разных авторов, варьирует и составляет от 4,5 [13] до 14,3 % [14]. При раздельном удалении первичной опухоли и клетчатки шеи, действительно, существует риск оставления таких метастазов, которые в дальнейшем могут послужить источником прогрессирования заболевания, причем с учетом их локализации (между различными наружными мышцами языка) четко отличить местный рецидив от регионарного при таком типе прогрессирования непросто. Относительная редкость метастатически измененных лингвальных ЛУ, не до конца стандартизированные принципы их дооперационной визуализации, а также выделения из препарата первичной опухоли для самостоятельного ана-

лиза при патоморфологическом исследовании не позволяют сделать вывод об их реальной клинической значимости. Кроме того, стоит упомянуть о возможности удаления этих ЛУ при чрезротовом доступе [13, 15], что потенциально способно нивелировать разницу между 2 обсуждаемыми хирургическими подходами.

Заключение

Совокупность научных данных по проблеме выбора хирургического доступа для лечения рака полости рта, включая настоящее исследование, характеризуется достаточно низкой степенью доказательности и не позволяет рекомендовать комбинированный доступ в качестве универсального для всех пациентов с распространенным раком полости рта. Необходимы скрупулезно организованные проспективные исследования для выработки более четких показаний к его применению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Болотин М.В., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Саприна О.А. Трансоральные лазерные резекции опухолей полости рта и ротоглотки. Опухоли головы и шеи 2016;6(1):28–32. DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-28-32
Bolotin M.V., Mudunov A.M., Azizyan R.I., Saprina O.A. Transoral laser resections of tumors of the oral cavity and oropharynx. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;6(1):28–32. (In Russ.). DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-28-32
2. Sinha P., Mehrad M., Chernock R. et al. Histologic and systemic prognosticators for local control and survival in margin-negative transoral laser microsurgery treated oral cavity squamous cell carcinoma. Head Neck 2015;37(1):52–63. DOI: 10.1002/hed.23553
3. Shinn J., Wood C.B., Colazo J. et al. Cumulative incidence of neck recurrence with increasing depth of invasion. Oral Oncology 2018;87(1):36–42. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.10.015
4. Choi N., Cho J., Lee E. et al. Transoral bisected resection for T1-2 oral tongue squamous cell carcinoma to secure adequate deep margin. Oral Oncology 2017;73(1):70–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.08.005
5. Marhic A., Guerlain J., Benmoussa N. et al. Replacement of lip-split mandibulotomy by pull-through approach for T3–4 oral carcinomas. Int J Oral Maxillofac Surg 2021;50(9):1123–30. DOI: 10.1016/j.ijom.2020.10.011
6. Calabrese L., Bruschini R., Giugliano G. et al. Compartmental tongue surgery: Long term oncologic results in the treatment of tongue cancer. Oral Oncology 2011;47(3):174–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.12.006
7. Feng Z., Xu Q., Qin L. et al. Risk factors for relapse of middle-stage squamous cell carcinoma of the submandibular region and floor of mouth: the importance of en bloc resection. Br J Oral Maxillofac Surg 2016;54(1):88–93. DOI: 10.1016/j.bjoms.2015.09.024
8. Ando M., Asai M., Ono T. et al. Metastases to the lingual nodes in tongue cancer: A pitfall in a conventional neck dissection. Auris Nasus Larynx 2010;37(3):386–9. DOI: 10.1016/j.anl.2009.10.001
9. Piazza C., Grammatica A., Montalto N. et al. Compartmental surgery for oral tongue and floor of the mouth cancer: Oncologic outcomes. Head Neck 2019;41(1):110–5. DOI: 10.1002/hed.25480
10. Wang H., Zheng Y., Pang P. et al. Discontinuous versus in-continuity neck dissection in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth: comparing the rates of locoregional recurrence. J Oral Maxillofac Surg 2018;76(5):1123–32. DOI: 10.1016/j.joms.2017.11.021
11. Tirelli G., Piccinato A., Antonucci P. et al. Surgical resection of oral cancer: en-bloc versus discontinuous approach. Eur Arch Otorhinolaryngol 2020;277(11):3127–35. DOI: 10.1007/s00405-020-06016-5
12. Tagliabue M., Gandini S., Maffini F. et al. The role of the T–N tract in advanced stage tongue cancer. Head Neck 2019;41(8):2756–67. DOI: 10.1002/hed.25761
13. Jia J., Jia M., Zou H. Lingual lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and the floor of the mouth. Head Neck 2018;40(11):2383–8. DOI: 10.1002/hed.25340
14. Fang Q., Li P., Qi J. et al. Value of lingual lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Laryngoscope 2019;129(11):2527–30. DOI: 10.1002/lary.27927
15. Calabrese L., Pietrobon G., Fazio E. et al. Anatomically-based transoral surgical approach to early-stage oral tongue squamous cell carcinoma. Head Neck 2020;42(5):1105–9. DOI: 10.1002/hed.26095

Вклад авторов

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

Р.Р. Сибгатуллин: анализ полученных данных;

А.А. Бойко: получение данных для анализа;

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

Authors' contributions

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

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

A.A. Boyko: obtaining data for analysis;

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Одобрение этическим комитетом не требуется в связи с ретроспективным характером исследования и отсутствием персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients gave written informed consent to participate in the study. Due to the retrospective nature of the study and blinding of the personal data the local ethic committee approval was irrelevant.

Статья поступила: 10.08.2022. **Принята к публикации:** 20.09.2022.

Article submitted: 10.08.2022. **Accepted for publication:** 20.09.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38



Таргетная терапия анапластического рака щитовидной железы

П.А. Никифорович^{1,2}, А.П. Поляков², И.В. Слепцов³, Н.С. Бойко³, Ю.А. Гронская³, Н.И. Тимофеева³, Р.А. Черников³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, 154

Контакты: Петр Алексеевич Никифорович nikiforovichdoc@gmail.com

Введение. Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – очень редкое злокачественное новообразование щитовидной железы, на долю которого приходится 1–2 % всех видов рака щитовидной железы. Частота ответа на стандартную системную терапию данной патологии составляет менее 15 %, а долгосрочные результаты остаются неудовлетворительными. Также нет данных, убедительно свидетельствующих о том, что цитотоксическая химиотерапия улучшает показатели выживаемости или качество жизни у пациентов с АРЩЖ.

Цель исследования – улучшение результатов лечения пациентов с АРЩЖ за счет определения эффективности таргетной терапии в случаях наличия мутации *BRAF^{V600E}*.

Материалы и методы. В мультицентровое нерандомизированное проспективное исследование включены 29 пациентов с АРЩЖ IVB–С, T4a–bN1a–bM0–1. Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 15 пациентов с резектабельным / нерезектабельным, метастатическим / неметастатическим АРЩЖ IVB–С стадии (без мутации *BRAF^{V600E}*), получившие стандартные варианты лечения (хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию). Во 2-ю группу были включены 14 пациентов с нерезектабельным или метастатическим АРЩЖ IVB–С стадии, которым проводили комбинированную терапию (хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию) с включением ингибиторов BRAF дабрафениба и траметиниба в неoadъювантном или адъювантном режиме.

Результаты. В ходе исследования показана эффективность таргетной терапии ингибиторами BRAF при лечении местно-распространенного, неоперабельного, метастатического АРЩЖ с мутацией *BRAF^{V600E}*. Доля общего ответа (полный ответ + частичный ответ) на лечение в 1-й группе составила 0 %, во 2-й группе – 64 %. Таким образом, схема лечения дабрафениб + траметиниб представляет собой перспективный вариант комбинированной таргетной терапии для пациентов с АРЩЖ с мутацией *BRAF^{V600E}*.

Заключение. Таким образом, схема лечения дабрафениб + траметиниб представляет собой перспективный вариант комбинированной таргетной терапии для пациентов с АРЩЖ с мутацией *BRAF^{V600E}*, демонстрирует высокие общую частоту ответа, пролонгированную продолжительность ответа и улучшение показателей выживаемости при управляемой токсичности.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, таргетная терапия ингибиторами BRAF, комбинированная терапия

Для цитирования: Никифорович П.А., Поляков А.П., Слепцов И.В. и др. Таргетная терапия анапластического рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):33–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38

Targeted therapy of anaplastic thyroid cancer

P.A. Nikiforovich^{1,2}, A.P. Polyakov², I.V. Sleptsov³, N.S. Boyko³, Yu.A. Gronskaya³, N.I. Timofeeva³, R.A. Chernikov³

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow 117292, Russia;

²National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskij proezd, Moscow 125284, Russia;

³N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of the St. Petersburg State University; 154 Fontanka Emb., Saint Petersburg 190103, Russia

Contacts: Petr Alekseevich Nikiforovich nikiforovichdoc@gmail.com

Introduction. Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a very rare malignant tumor of the thyroid comprising 1–2 % of all thyroid cancers. In this pathology, response rate for standard systemic therapy is less than 15 %, and long-term results remain unsatisfactory. Additionally, there are no data conclusively showing that cytotoxic chemotherapy improves survival or quality of life in patients with ATC.

Aim. To improve the results of treatment of patients with ATC through evaluation of the effectiveness of targeted therapy in cases of *BRAF^{V600E}* mutation.

Materials and methods. The multicenter prospective study included 29 patients with ATC IVB–C, T4a–bN1a–bM0–1. The patients were divided into 2 groups. The Group 1 (control) included 15 patients with resectable / nonresectable, metastatic / nonmetastatic ATC (without *BRAF^{V600E}* mutation), stages IVB–C who received standard types of treatment (surgical intervention, radiation, and chemotherapy). The Group 2 consisted of 14 patients with nonresectable or metastatic ATC, stages IVB–C, who received combination therapy (surgical intervention, radiation, and chemotherapy) with inclusion of inhibitors of BRAF dabrafenib and trametinib in neoadjuvant and adjuvant regimens.

Results. The study showed the effectiveness of targeted therapy with inhibitors of BRAF mutations in treatment of locally advanced non-operable metastatic ATC with *BRAF^{V600E}* mutation. Overall response (complete response + partial response) in the Group 1 was 0 %, in the Group 2 it was 64 %. Therefore, treatment scheme dabrafenib + trametinib is a promising approach to combination targeted therapy in patients with ATC and *BRAF^{V600E}* mutation.

Conclusion. Dabrafenib + trametinib is a promising combination targeted therapy option for patients with ATC with a *BRAF^{V600E}* mutation demonstrates a high overall response rate, a prolonged duration of response, and an increase in survival rates with controlled toxicity.

Keywords: anaplastic thyroid cancer, targeted therapy with inhibitors of BRAF, combination therapy

For citation: Nikiforovich P.A., Polyakov A.P., Sleptsov I.V. et al. Targeted therapy of anaplastic thyroid cancer. Opuhkholy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(4):33–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – очень редкое злокачественное новообразование щитовидной железы, на долю которого приходится 1–2 % всех видов рака щитовидной железы, которые, в свою очередь, составляют всего 3,6 % всех опухолей [1]. В настоящее время заболеваемость АРЩЖ в США составляет 1–2 случая на 1 млн человек в год [2]. Пик заболеваемости приходится на 6–7-е десятилетие жизни. Чаще всего АРЩЖ возникает у пациентов старше 50 лет. Соотношение женщин и мужчин с данной патологией – 1,5:2. Хотя АРЩЖ составляет менее 2 % всех опухолей щитовидной железы, 14–39 % смертей, связанных с раком щитовидной железы, приходится на АРЩЖ [3]. Средняя продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием составляет примерно 5–6 мес. Только 10–15 % больных выживают в течение 2 лет после установления диагноза [4], как правило, это пациенты с локализованными формами АРЩЖ.

Несмотря на проведение комбинированной терапии, включающей хирургическое вмешательство, лучевую терапию и системную химиотерапию, частота ответа на стандартное системное лечение составляет менее 15 %, а его долгосрочные результаты остаются неудовлетворительными [5]. Также при неэффективности комбинированной терапии отсутствуют другие варианты лечения, кроме паллиативной помощи. Данных, свидетельствующих о том, что цитотоксическая химиотерапия улучшает показатели выживаемости или качество жизни пациентов с АРЩЖ, нет.

Наиболее часто при АРЩЖ встречается мутация гена *BRAF^{V600E}* (в 50–70 % случаев) [6]. В ткани АРЩЖ,

содержащей участки высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ), мутации этого гена были обнаружены в участках как АРЩЖ, так и ВДРЩЖ, что позволяет предположить, что данные мутации приводят к развитию АРЩЖ из ВДРЩЖ. При ВДРЩЖ, подтвержденном гистологическим исследованием, более чем в 90 % случаев обнаруживаются мутации *BRAF^{V600E}* [7]. Процесс дедифференцировки, вероятно, вызван прогрессивным накоплением соматических мутаций в генах, связанных со злокачественными новообразованиями, особенно в *TP53* и генах, которые кодируют белки, участвующие в пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) – АКТ [8].

При лечении АРЩЖ с мутацией гена *BRAF^{V600E}* выраженную клиническую эффективность имеет монотерапия ингибитором BRAF. В исследовании II фазы *BRAF^{V600E}*-мутантного рака любой локализации, кроме меланомы, были включены 7 пациентов с АРЩЖ с мутацией гена *BRAF^{V600E}*. В ходе терапии ингибитором BRAF вемурафенибом были зафиксированы 1 полный (ПО) и 1 частичный (ЧО) ответы на терапию. Частота общего ответа в когорте составила 29 % [9], время до прогрессирования заболевания – 11,5 мес; ПО отмечался в течение 12,7 мес.

Также описано, что митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) и киназа митоген-активируемой протеинкиназы (МЕК) усиливают противоопухолевую активность по сравнению с однокомпонентными ингибиторами BRAF [10]. Это позволяет предположить, что двойное ингибирование сигнального пути МАРК улучшает ответ на лечение АРЩЖ и задерживает или предотвращает реактивацию киназного пути МАРК.

Данная стратегия оказалась успешной при лечении меланомы и рака легкого с мутацией гена *BRAF^{V600}*. При этом комбинированное ингибирование мутации гена *BRAF^{V600}* и генов *MEK* увеличивало общую частоту и продолжительность ответа, улучшало показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с монотерапией ингибитором BRAF [11]. Данный опыт был использован в лечении пациентов с АРЩЖ.

В настоящий момент зарегистрировано только 1 исследование (открытое нерандомизированное (basket trial) II фазы) с участием пациентов с АРЩЖ и мутацией гена *BRAF^{V600E}* – NCT02034110 (Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF^{V600E}*–mutant anaplastic thyroid cancer (10.1200 / JCO. 2017.73.6785)), в котором оценивали применение дабрафениба и траметиниба при редких видах рака с мутацией гена *BRAF^{V600E}*. В него вошли 36 пациентов с нерезектабельным и метастатическим АРЩЖ и мутацией этого гена, получавшие дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в день + траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в день перорально до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или смерти. Промежуточные результаты подтверждают существенную клиническую пользу и управляемую токсичность дабрафениба в сочетании с траметинибом у больных АРЩЖ с мутацией гена *BRAF^{V600E}*. Такое лечение заметно улучшило показатели долгосрочной выживаемости и может рассматриваться как перспективный вариант терапии этого редкого агрессивного рака. Однако в данной работе не проводилось сравнения групп со стандартными вариантами терапии (хирургическим вмешательством, лучевой терапией и химиотерапией), что не позволяет предложить оптимизированный подход для данных пациентов при отсутствии возможности проведения таргетной терапии.

В РФ в настоящий момент опубликован единичный опыт таргетной терапии пациентки с нерезектабельным АРЩЖ с использованием вемурафениба / кобиметиниба [12].

Цель исследования – улучшение результатов лечения пациентов с АРЩЖ за счет определения эффективности таргетной терапии в случаях наличия мутации гена *BRAF^{V600E}*.

Материалы и методы

В мультицентровое нерандомизированное проспективное исследование включены 29 пациентов с АРЩЖ IVB–С, T4a–bN1a–bM0–1 в возрасте от 18 до 80 лет, с 2014 по 2022 г. проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре радиологии Минздрава России и Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Сложность набора

больных обусловлена редкостью данного заболевания и высокой летальностью.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 15 пациентов с резектабельным / нерезектабельным, метастатическим / неметастатическим АРЩЖ IVB–С стадии без мутации в гене *BRAF^{V600E}*, получившие стандартные варианты лечения (хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию). Необходимость набора данной группы обусловлена отсутствием в РФ современных популяционных данных по ответу на лечение в данной когорте пациентов. В США, по результатам различных исследований, частота ответов на лечение составляет 15 % и меньше. Во 2-ю группу вошли 14 пациентов с нерезектабельным и метастатическим АРЩЖ IVB–С стадии, получившие комбинированную терапию (хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию) с включением ингибиторов BRAF в неoadъювантном или адъювантном режиме.

В данном исследовании не оценивался объем хирургического, лучевого и лекарственного лечения, поскольку, к сожалению, по данным литературы и клинической практики, у пациентов с местно-распространенным нерезектабельным / метастатическим АРЩЖ, несмотря на проводимое лечение, медиана общей выживаемости составляет 3–6 мес [13].

Критерии включения в исследование:

- наличие нерезектабельного или метастатического (M1) АРЩЖ или обоих вариантов;
- итоговая (по данным комбинированного лечения) стадия T4N1a–bM0–1;
- наличие добровольного информированного согласия пациента;
- возраст 18 лет и старше;
- 0, 1 или 2 балла по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG);
- наличие прогрессирующего заболевания, опухоли с мутацией *BRAF^{V600E}* (подтвержденной лабораторными методами исследования);
- отсутствие эффективности стандартных вариантов лечения (в соответствии с местными / региональными стандартами лечения и по мнению лечащего врача);
- возможность использования таблетированных форм лекарственных препаратов.

Критерий исключения: терапия ингибиторами BRAF в анамнезе.

Конечные точки исследования: наличие ПО или ЧО на терапию, стабилизация процесса, прогрессирование заболевания.

Результаты

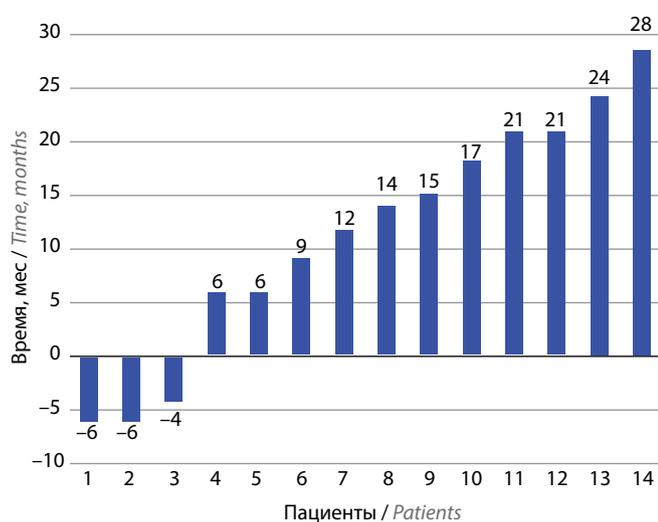
1-я группа (n = 15). Средний возраст пациентов составил 66,2 года, медиана общей выживаемости – 4 нед

(от 1 до 24 нед). На момент финального сбора данных все пациенты умерли. Все 15 больных были доступны для динамического наблюдения. Ни оперативное лечение в моноварианте, ни комбинированная терапия с применением хирургического вмешательства, лучевой и лекарственной терапии не продемонстрировали ПО или ЧО в данной когорте. Уровень общего ответа на лечение составил 0 %, что ниже уровня исторической контрольной частоты ответов в 15 %.

2-я группа (n = 14). Средний возраст пациентов составил 71,5 года, медиана общей выживаемости – 56 нед (от 8 до 112 нед). На момент финального сбора данных 5 больных умерли, 9 – продолжают лечение/наблюдение. Все 14 пациентов были доступны для динамического наблюдения. Данные об общей выживаемости больных 2-й группы представлены на рисунке.

Схема лечения дабрафениб + траметиниб продемонстрировала выраженную эффективность в группе АРЩЖ, что подтверждается высоким уровнем общего ответа (ПО (n = 3) + ЧО (n = 6)), который составил 64 %. У 14 пациентов с АРЩЖ при оценке первичной конечной точки (подтвержденная частота общего ответа на основе оценки исследователя) составила 64 % (95 % доверительный интервал 46,9–86,9 %). Апостериорная вероятность того, что общая частота ответов в 64 % превышала историческую контрольную частоту ответов в 15 %, оказалась равной 100 %.

Общий профиль безопасности дабрафениба и траметиниба во всех клинических случаях сходен с данными предыдущих исследований, посвященных распространенной или метастатической меланоме и немелкоклеточному раку легкого [14]. С учетом небольшой когорты пациентов оценка профиля безопасности ограничена.



Общая выживаемость пациентов 2-й группы. Положительные значения – опухоли, которые ответили на лечение, отрицательные значения – опухоли, которые не ответили на лечение

Overall survival of patients in the Group 2. Positive values are tumors which responded to treatment, negative values are tumors which did not respond to treatment

Ответ на лечение пациентов с анапластическим раком щитовидной железы 1-й и 2-й групп

Response to treatment in patients with anaplastic thyroid cancer in the Group 1 and Group 2

Ответ на лечение Treatment response	1-я группа (n = 15), абс. (%) Group 1 (n = 15), abs. (%)	2-я группа (n = 14) абс. (%) Group 2 (n = 14), abs. (%)
Полный ответ Complete response	0 (0)	3 (21,4)
Частичный ответ Partial response	0 (0)	6 (42,8)
Стабилизация заболевания Stable disease	0 (0)	2 (14,0)
Прогрессирование Progression	15 (100)	3 (21,4)

У 10 (71 %) пациентов также был найден исходный ВДРЩЖ в патоморфологическом препарате, что подтверждает гипотезу эволюции опухоли из дифференцированной в дедифференцированную под действием драйверных мутаций в генах *BRAF*, *RAS*, *TERT*, *TP53*, *PIK3CA* [15].

Обсуждение

Данные, полученные в ходе исследования, демонстрируют эффективность таргетной терапии ингибиторами BRAF при лечении местно-распространенного, неоперабельного и метастатического АРЩЖ с мутацией гена *BRAF^{V600E}*. Доля общего ответа на лечение в 1-й (контрольной) группе составила 0 %, в то время как во 2-й группе (таргетной терапии ингибиторами BRAF) – 64 %.

Особого внимания заслуживает описание 3 случаев ПО на таргетную терапию, поскольку в каждом из них отмечался полный лечебный патоморфоз, что в принципе раньше считалось невозможным при АРЩЖ. Эффективность лечения связана с распространенностью мутации гена *BRAF^{V600E}* в клетках АРЩЖ у этих пациентов. В случае относительной гомогенности мутационного ландшафта шансы на получение ПОкратно возрастают.

В ряде случаев даже при выявлении мутации гена *BRAF^{V600E}* в опухоли у пациентов отмечено прогрессирование опухолевого процесса с летальным исходом, что может быть связано с небольшим количеством клеток опухоли с мутацией *BRAF^{V600E}*. У 3 больных прогрессирование наблюдалось на фоне таргетной терапии ингибиторами BRAF. Механизмы приобретенной резистентности к этим препаратам до сих пор изучаются. Основной причиной является реактивации киназного пути MAPK, включая мутации генов *KRAS* и *NRAS*, амплификации в генах *RAS* и *BRAF*, мутации *MEK1/2* и амплификацию гена *MET* [16].

Учитывая агрессивный характер АРЩЖ и непосредственную угрозу прогрессирования заболевания, быстрое начало лечения имеет решающее значение для пациентов, особенно с местно-распространенным и нерезектабельным / метастатическим АРЩЖ. Антрациклины (доксорубин) и таксаны (паклитаксел, доцетаксел) обладают умеренной и лишь временной клинической активностью при распространенном АРЩЖ. В ожидании данных молекулярно-генетического тестирования и разработки новых перспективных таргетных вариантов лечения комплексная терапия (хирургическое вмешательство (при резектабельности опухоли), лучевая и цитотоксическая лекарственная терапия) является основным методом лечения пациентов с данной патологией [13].

В случаях неэффективности таргетной терапии или ее недоступности цитотоксическая паллиативная

химиотерапия становится единственным системным терапевтическим вариантом. Однако она не дает никаких гарантий ответа опухоли на лечение.

Заключение

Таким образом, схема лечения дабрафениб + траметиниб представляет собой перспективный вариант комбинированной таргетной терапии для пациентов с АРЩЖ с мутацией в гене *BRAF^{V600E}*, демонстрирует высокую общую частоту ответа, пролонгированную продолжительность ответа и увеличение показателей выживаемости при управляемой токсичности. Это первая схема лекарственной терапии данной патологии с доказанной клинической эффективностью. Новые результаты применения таргетных препаратов требуют пересмотра алгоритмов лечения АРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):1–25. DOI: 10.1002/caac.20073
- Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2016;295(18):2164–7. DOI: 10.1001/jama.295.18.2164
- Besic N., Auersperg M., Us-Krasovec M. et al. Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(3):260–4. DOI: 10.1053/ejso.2000.1098
- Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol* 2010;22(6):486–97. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.013
- Lee D.Y., Won J.-K., Choi H.S. et al. Recurrence and survival after gross total removal of resectable undifferentiated or poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2016;26(9):1259–68. DOI: 10.1089/thy.2016.0147
- Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S. et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res* 2018;24(13):3059–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
- Rao S.N., Zafereo M., Dadu R. et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2017;27(5):672–81. DOI: 10.1089/thy.2016.0395
- Charles R.P., Silva J., Iezza G. et al. Activating BRAF and PIK3CA mutations cooperate to promote anaplastic thyroid carcinogenesis. *Mol Cancer Res* 2014;12(7):979–86. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0158-T
- Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373(8):726–36. DOI: 10.1056/nejmoa1502309
- McFadden D.G., Vernon A., Santiago P.M. et al. p53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a BRAF-mutant mouse model of papillary thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(16):E1600–9. DOI: 10.1073/pnas.1404357111
- Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877–88. DOI: 10.1056/nejmoa1406037
- Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В. и др. Лечение *BRAF^{V600E}*-позитивного анапластического рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(5):131–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
- Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В. et al. Treatment of BRAF^{V600E} positive anaplastic thyroid carcinoma: case report. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology* 2020;19(5):131–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
- Bible K.C., Kebebew E., Brierley J. et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337–86. DOI: 10.1089/thy.2020.0944
- Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017;28(7):1631–9. DOI: 10.1093/annonc/mdx176
- Smallridge R.C., Marlow L.A., Copland J.A. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(1):17–44. DOI: 10.1677/ERC-08-0154
- Wagle N., Van Allen E.M., Treacy D.J. et al. MAP kinase pathway alterations in BRAF-mutant melanoma patients with acquired resistance to combined RAF/MEK inhibition. *Cancer Discov* 2014;4(1):61–8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0631

Вклад авторов

П.А. Никифорович: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
А.П. Поляков, И.В. Слепцов, Р.А. Черников: разработка дизайна исследования;
Н.С. Бойко, Ю.А. Гронская, Н.И. Тимофеева: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contribution

P.A. Nikiforovich: development of research design, article writing;
A.P. Polyakov, I.V. Sleptsov, R.A. Chernikov: development of research design;
N.S. Boyko, Yu.A. Gronskaya, N.I. Timofeeva: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Никифорович / P.A. Nikiforovich: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>
А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-1065-1352>
И.В. Слепцов / I.V. Sleptsov: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>
Н.С. Бойко / N.S. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-4509-4226>
Ю.А. Гронская / Yu.A. Gronskaya: <https://orcid.org/0000-0002-1060-0806>,
Н.И. Тимофеева / N.I. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>
Р.А. Черников / R.A. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>

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 биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of the St. Petersburg State University.

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

Статья поступила: 09.10.2022. **Принята к публикации:** 10.11.2022.

Article submitted: 09.10.2022. **Accepted for publication:** 10.11.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-39-47



Протонная терапия при повторном облучении рецидивных опухолей органов головы и шеи: анализ краткосрочных результатов

Д.И. Смык, И.А. Гулидов, К.Б. Гордон, Д.В. Гоголин, С.С. Дюженко, А.В. Семенов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Контакты: Даниил Игоревич Смык 40klg40@gmail.com

Введение. Рецидивирование опухолей головы и шеи возникает в 50 % случаев и наиболее часто носит локорегионарный характер. В связи с особенностями распределения дозы протонная терапия может быть перспективной опцией лечения пациентов с рецидивами опухолей этой локализации, которым ранее проводилась лучевая терапия.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости повторного облучения методом протонной терапии активным сканирующим пучком пациентов с рецидивными опухолями головы и шеи, которым ранее проводилась лучевая терапия.

Материалы и методы. С ноября 2015 по декабрь 2020 г. в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России с помощью методики протонной терапии активным сканирующим пучком прошли лечение 40 пациентов с локорегионарным рецидивом опухолей головы и шеи. Медиана суммарной дозы первичного облучения была равна 64,5 Гр. Медиана интервала между первым и повторным облучением составила 35,7 мес, средний облучаемый объем повторного курса – 94,5 см³. Протонная терапия проводилась в традиционном режиме (2 изоГр) и в режимах ускоренного гипофракционирования (2,4 изоГр / 3 изоГр) до средней эквивалентной суммарной дозы в 56,4 Гр ($\alpha / \beta = 10$). Токсичность облучения оценивалась по шкале Radiation Therapy Oncology Group European (RTOG) / Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Результаты. Ответа на лечение удалось достичь у 34 (85 %) пациентов: у 17 (42,5 %) наблюдалась стабилизация заболевания, у 10 (25 %) – частичный и у 7 (17,5 %) – полный ответы. В 6 (15 %) случаях отмечено прогрессирование заболевания при первом контрольном обследовании. Показатели одно- и двухлетнего локорегионарного контроля, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 58,4 / 19,8; 44,5 / 19,8 и 82,3 / 38,8 % соответственно при медиане наблюдения в 14,2 мес. Медиана выживаемости была равна 19,5 мес. Явления ранней лучевой токсичности III степени и выше отмечены у 3 (7,5 %) пациентов. Выявлены 6 (15 %) случаев поздних осложнений III степени и 2 (5 %) эпизода разрыва сонной артерии, приведших к фатальному исходу. Общая частота возникновения осложнений III степени и выше составила 20 %.

Заключение. Повторное облучение с использованием протонной терапии может считаться эффективной и безопасной методикой лечения пациентов с рецидивами опухолей органов головы и шеи. Дозиметрические и радиобиологические преимущества протонов позволяют достичь баланса между подведением высоких доз облучения и лучевой нагрузкой на ранее облученные ткани.

Ключевые слова: повторное облучение, протонная терапия, опухоли головы и шеи, токсичность, рецидив

Для цитирования: Смык Д.И., Гулидов И.А., Гордон К.Б. и др. Протонная терапия при повторном облучении рецидивных опухолей органов головы и шеи: анализ краткосрочных результатов. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):39–47. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-39-47

Proton beam therapy in repeat irradiation of recurrent head and neck tumors: analysis of short-term results

D.I. Smyk, I.A. Gulidov, K.B. Gordon, D.V. Gogolin, S.S. Dyuzhenko, A.V. Semenov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 10 Marshal Zhukov St., Obninsk 249031, Russia

Contacts: Daniil Igorevich Smyk 40klg40@gmail.com

Introduction. Recurrence of head and neck tumors occurs in 50 % of cases and usually has locoregional character. Due to the characteristics of dose distribution, proton beam therapy is a promising treatment option for patients with recurrences of tumors in this location who previously underwent radiation therapy.

Aim. To evaluate the effectiveness and tolerability of repeat irradiation using active scanning proton beam therapy in patients with recurrent head and neck tumors who previously underwent radiation therapy.

Materials and methods. Between November of 2015 and December of 2020, 40 patients with locoregional recurrence of head and neck tumors underwent treatment using active scanning proton beam therapy at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. Median cumulative dose of primary irradiation was 64.5 Gy. Median time between primary and repeat irradiation was 35.7 months, mean irradiated volume of the repeat course was 94.5 cm³. Proton beam therapy was performed using standard mode (2 isoGy) and accelerated hypofractionation (2.4 isoGy / 3 isoGy) with mean equivalent cumulative dose of 56.4 Gy ($\alpha / \beta = 10$). Radiation toxicity was evaluated using the Radiation Therapy Oncology Group European (RTOG) / Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) scale.

Results. Treatment response was achieved in 34 (85 %) patients: in 17 (42.5 %) patients, stable disease was observed; in 10 (25 %) patients, partial response was observed; and in 7 (17.5 %) patients, complete response was observed. In 6 (15 %) cases, disease progression was diagnosed at first follow-up examination. One- and two-year locoregional control, progression-free survival and overall survival were 58.4 / 19.8; 44.5 / 19.8 and 82.3 / 38.8 % respectively with median follow-up duration of 14.2 months. Median survival was 19.5 months. Grade III and above early radiation toxicity was observed in 3 (7.5 %) patients. In total, 6 (15 %) cases of grade III complications and 2 (5 %) episodes of carotid artery rupture leading to death were observed. Overall frequency of complications of grade III and higher was 20 %.

Conclusion. Repeat irradiation using proton beam therapy can be considered an effective and safe treatment method for patients with recurrent head and neck tumors. Dosimetric and radiobiological benefits of proton beams allow to achieve balance between high doses and radiation exposure in previously irradiated tissues.

Keywords: repeat irradiation, proton beam therapy, head and neck tumors, toxicity, recurrence

For citation: Smyk D.I., Gulidov I.A., Gordon K.B. et al. Proton beam therapy in repeat irradiation of recurrent head and neck tumors: analysis of short-term results. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-39-47

Введение

Опухоли головы и шеи представляют собой одну из наиболее часто встречающихся онкологических нозологий и занимают 6–7-е место в структуре заболеваемости раком как в мире, так и в Российской Федерации. Каждый год в мире регистрируют более 500 тыс. случаев злокачественных новообразований этой локализации, смертность от них достигает 300 тыс. случаев в год [1, 2]. Несмотря на улучшение качества лечения и применение новых технологий в последние 10 лет, 5-летняя выживаемость больных с опухолями головы и шеи по-прежнему остается в пределах 40–50 % [1]. У большинства пациентов присутствует высокий риск развития локорегионарного рецидива заболевания, а также возникновения вторых опухолей в зоне облучения или вблизи ранее облучаемых зон [3].

При повторном лечении данных рецидивов высокую эффективность показали хирургические вмешательства [4]. Важно, что повторная операция позволяет удалить большой объем клеток, резистентных к лучевой (ЛТ) и химиотерапевтической терапии, что дает возможность проведения комбинированного лечения. Однако многим пациентам невозможно провести такое хирургическое вмешательство из-за локализации рецидива или наличия медицинских противопоказаний. В основном для лечения неоперабельных пациентов применяют химиотерапию, однако частота ответа на данное лечение является низкой, а медиана

выживаемости колеблется в пределах 7–8 мес [5, 6]. Проведение повторных курсов ЛТ в традиционном режиме (радиационная терапия модулированной интенсивности – intensity-modulated radiotherapy, IMRT, ротационное объемно-модулированное облучение – volumetric modulated arc therapy, VMAT) или в режиме гиподифракционирования (стереотаксическая ЛТ – stereotactic body radiation therapy, SBRT) как лечебная опция показало многообещающие результаты, но частота развития лучевых реакций остается высокой [7, 8].

Высокая частота развития лучевых осложнений – основная проблема повторного облучения. Тот факт, что до 80 % пациентов с опухолями головы и шеи на этапе комплексного лечения первичной опухоли получают ЛТ в высоких дозах (46–50 Гр при профилактическом облучении лимфатических узлов и от 66 до 72 Гр при облучении самой опухоли), оставляет крайне мало запаса толерантности здоровых тканей для повторного облучения. Поэтому очень важно сберечь здоровые ткани, поскольку это определяет дальнейшее качество жизни больных и возможности будущего лечения.

Повторное облучение уже вошло в стандарты Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), но применение стандартных радиотерапевтических методик (трехмерной конформной ЛТ (3D-CRT), IMRT, SBRT) не позволяет достичь низкого уровня риска развития лучевых осложнений [9, 10].

Вероятно, именно по вышеуказанным причинам исследования, посвященные применению протонной терапии (ПТ) при повторном облучении пациентов, стали встречаться в литературе гораздо чаще [11, 12]. Дозиметрические и радиобиологические преимущества протонов позволяют проводить облучение высокими эффективными дозами при значительном снижении лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани, что свидетельствует о возможности улучшения лечения с сохранением качества жизни пациентов, которым ранее проводилась ЛТ [13].

Целью исследования является оценка эффективности применения активного сканирующего пучка протонов при повторном облучении пациентов с рецидивами опухолей головы и шеи. Представлен анализ показателей контроля над заболеванием, частоты развития лучевых реакций и осложнений и факторов, влияющих на их возникновение.

Материалы и методы

В исследование вошли 40 пациентов (22 мужчины и 18 женщин), получавших лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России с ноября 2015 по декабрь 2020 г., которым был проведен повторный курс ЛТ с использованием активного сканирующего пучка протонов. Средний возраст больных составил 55,7 года (26–80 лет). Перед началом повторного курса ПТ никому из пациентов не проводилось хирургическое лечение. Медиана суммарной дозы первичного облучения составила 64,5 Гр (20–72 Гр), медиана наблюдения с момента окончания повторного курса ПТ — 14,2 мес (8,5–48,1 мес), медиана времени между курсами ЛТ — 35,7 мес (11,4–283,9 мес). Повторный курс ПТ проводили в самостоятельном режиме без добавления химио- или иммунотерапии.

У 29 (72,5 %) пациентов морфологически рецидив был представлен плоскоклеточным раком, у 8 (20 %) — аденокарциномой, у 2 (5 %) — опухолями нейроэндокринной этиологии, у 1 (2,5 %) пациентки — остеосаркомой. Все рецидивы располагались в полях первичного облучения. У 2 (5 %) больных с наибольшим периодом времени с момента первичного облучения (126 и 284 мес) морфология новообразований отличалась от первичного диагноза, что позволяет говорить о них как о возможных вторых опухолях. Рецидивы опухолей в 9 (22,5 %) случаях были локализованы в носоглотке, в 7 (17,5 %) — в ротоглотке, в 6 (15 %) — в верхнечелюстной пазухе, в 5 (12,5 %) — в полости носа, в 4 (10 %) — в крылонебной ямке, в 3 (7,5 %) — в языке, в 3 (7,5 %) — в слюнных железах, в 2 (5 %) — в альвеолярном отростке нижней челюсти, в 1 (2,5 %) — в гортани. Частичная ксеростомия после первичного лечения наблюдалась у 100 % пациентов. У 28 (70 %) больных имелся тризм жевательной

мускулатуры разной степени тяжести, развившийся после такого лечения.

Повторный курс ПТ проведен с использованием горизонтально фиксированного активного сканирующего пучка протонов в положении сидя на комплексе ПТ «Прометеус» (производство ЗАО «Протом», Россия). Всем пациентам ежедневно выполнялась верификация положения с использованием встроенного конусно-лучевого компьютерного томографа. Толщина срезов составляла 1 мм. Фиксацию пациента осуществляли с помощью усиленной термопластической маски и подголовников.

Для совмещения изображений использованы данные спиральной компьютерной томографии (СКТ) с контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием и позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с ^{18}F ФДГ).

При наличии у пациента импортируемых в планирующую систему планов первичной ЛТ эти данные использовались для определения нагрузки на органы риска для дальнейшего расчета допустимых доз. В случаях, когда первичное облучение выполнялось с помощью 2D-технологий облучения, дозные нагрузки были реконструированы и описаны, исходя из данных медицинской документации пациента.

Основной объем облучения (gross tumor volume, GTV) выбран с учетом визуализации опухоли по данным СКТ, МРТ и ПЭТ-КТ с ^{18}F ФДГ с дальнейшей адаптацией к текущей анатомии по КТ. Дополнительно был использован отступ в 5 мм на клиническое распространение опухоли (clinical target volume, CTV) с повторной адаптацией к текущей анатомической конфигурации. Отступ на планируемый объем облучения (planning target volume, PTV) составлял 3 мм при локализации рецидива в основании черепа и 5 мм при его расположении в верхних отделах пищеварительной и дыхательной систем.

Для снижения риска развития осложнений при планировании ПТ суммарная доза на критические структуры составляла не более 125 % рекомендуемых ассоциацией Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) [14, 15].

Сеансы лечения проводили ежедневно, 5 дней в неделю, с использованием технологии активного сканирующего пучка и контролем положения пациента при помощи конусной КТ перед каждым полем облучения. С учетом дополнительного отступа на CTV и того, что облучение являлось повторным, сохранение органов риска было приоритетнее покрытия PTV в тех ситуациях, когда соблюдение обоих критериев оказывалось недостижимым.

Величина относительной биологической эффективности протонов была принята за 1,1. Данный

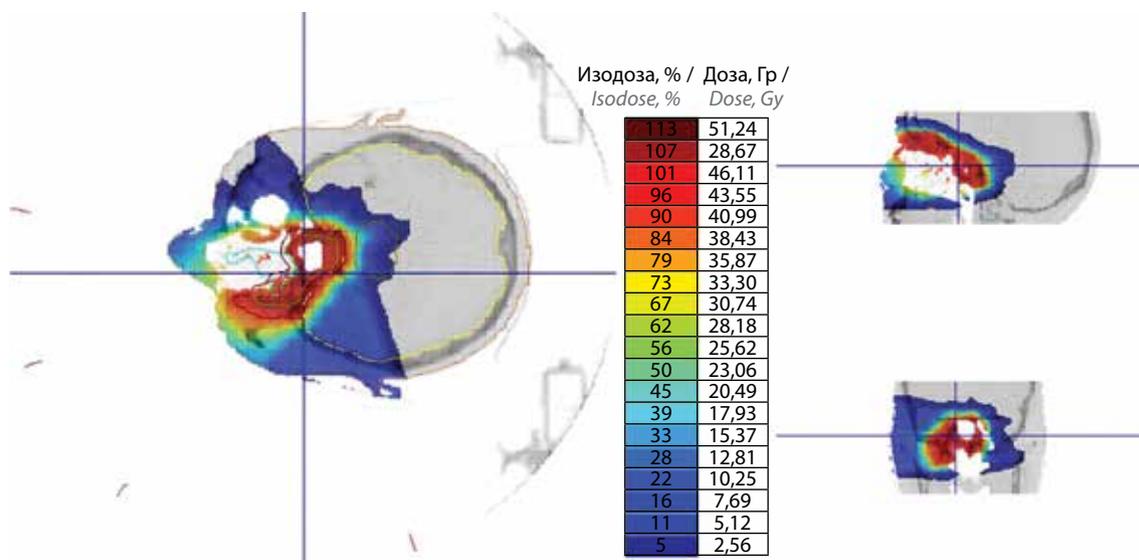


Рис. 1. План повторного курса протонной терапии с использованием модуляции пучка (радиационной терапии модулированной интенсивности IMPT)
 Fig. 1. Plan of repeat course of proton beam therapy using beam modulation (intensity modulated proton therapy, IMPT)

коэффициент применяется при расчете разовой (РОД) и суммарной (СОД) очаговых доз для вычисления эквивалентной фотонному облучению дозы.

Протонная терапия проводилась в традиционном режиме (2 изоГр) и в режимах ускоренного гипофракционирования (2,4 изоГр / 3 изоГр) до средней эквивалентной суммарной дозы в 56,4 Гр ($\alpha / \beta = 10$). Режимы фракционирования выбирали с учетом объема опухоли и общего состояния больного. Средний объем повторного облучения составил 94,5 см³ (19,1–280,1 см³). Пример плана ПТ представлен на рис. 1.

Адьювантное лечение (химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия) в соответствии с рекомендациями онколога получили 26 (65 %) пациентов.

Первое наблюдение за пациентами выполнено через 4–6 нед после окончания ПТ, далее оно проводилось каждые 3 мес. Для оценки эффективности лечения использовали МРТ с контрастным усилением, СКТ с контрастным усилением, ПЭТ-КТ с ¹⁸ФДГ, а для оценки динамики размеров опухоли – критерии оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1). Ранние и поздние лучевые реакции были проанализированы радиотерапевтом и описаны в соответствии со шкалой Radiation Therapy Oncology Group European (RTOG) / Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). За позднюю лучевую токсичность были приняты осложнения, развившиеся более чем через 12 нед после окончания курса ПТ.

Основной целью исследования была оценка локального контроля (ЛК), выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (ОВ). Отсчет ОВ велся от момента окончания ПТ, ЛК и выживаемости без прогрессирования – от первого контроля. Каждый

показатель рассчитан с использованием метода Каплана–Майера с использованием стандартных статистических методик.

Результаты

Все пациенты перенесли ПТ удовлетворительно. Перерывов, связанных с острой токсичностью лечения, не потребовалось. Радиоэпидермит был отмечен у 18 (45 %) пациентов: в 4 случаях развилась реакция II степени тяжести, в 1 – III степени. Мукозиты I–III степени наблюдались у 35 больных: у 22 – I степени, у 11 – II степени. В 2 (5 %) случаях отмечен мукозит III степени тяжести.

В 8 (20 %) случаях отмечено возникновение поздней лучевой токсичности: в 4 – радионекроза III степени (в том числе в 1 случае – бессимптомного некроза височной доли мозга), в 1 – тризма жевательной мускулатуры III степени, в 1 – усиления ксеростомии (с I до III степени); 2 (5 %) пациента умерли от разрыва сонной артерии (табл. 1). При анализе причин разрыва сонной артерии было отмечено, что первичное облучение в обоих случаях выполнено с помощью конвенциональных методик (что может говорить о дозиметрических погрешностях); также рецидивы располагались в непосредственной близости от сосудов, что по данным иностранных исследований является фактором риска развития такого нежелательного явления.

Ответа на лечение удалось достичь у 34 (85 %) пациентов: в 17 (42,5 %) случаях наблюдалась стабилизация заболевания, в 10 (25 %) – частичный ответ, в 7 (17,5 %) – полный ответ. У 6 (15 %) больных при первом контрольном обследовании отмечено прогрессирование заболевания.

Таблица 1. Частота развития поздних лучевых осложнений, абс. (%)

Table 1. Frequency of development of late complications of radiation therapy, abs. (%)

Осложнение Complication	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV	V степень Grade V
Тризм Trismus	23 (57,5)	10 (25)	6 (15)	1 (2,5)	—	—
Радионекроз Radiation necrosis	—	—	—	4 (10)	—	—
Ксеростомия Xerostomia	12 (30)	16 (40)	11 (27,5)	1 (2,5)	—	—
Кровотечения Hemorrhages	—	—	—	—	—	2 (5)

Показатели 1- и 2-летнего ЛК были равны 58,4 и 19,7 % соответственно (рис. 2). Медиана ЛК за опухоль составила 13,8 мес. У 21 (52,5 %) пациента возник локо-регионарный рецидив. В большинстве своем рецидивы развивались в полях облучения или на их крае (42,5 %). У 4 (10 %) больных обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах вне полей облучения. У 4 (10 %) пациентов было отмечено возникновение дистантных метастазов (в стволе головного мозга, самом головном мозге и легких).

Однолетняя ОВ составила 82,3 %, 2-летняя – 38,8 % (рис. 3). Медиана выживаемости была равна 19,5 мес. На момент написания работы живы 17 (42,5 %) пациентов, у 7 из них диагностировано прогрессирование заболевания, 21 (52,5 %) больной скончался от прогрессирования заболевания, 2 (5 %) – от не связанных с основным заболеванием причин (инфаркта миокарда, COVID-19).

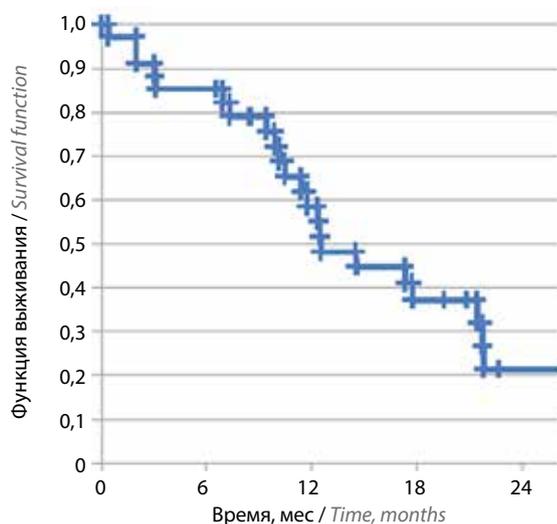


Рис. 2. Показатели локального контроля после повторного курса протонной терапии

Fig. 2. Local control characteristics after repeat course of proton beam therapy

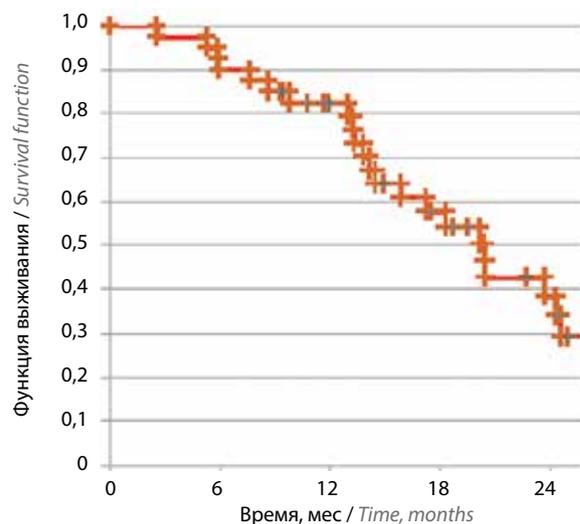


Рис. 3. Показатели общей выживаемости после повторного курса протонной терапии

Fig. 3. Overall survival after repeat course of proton beam therapy

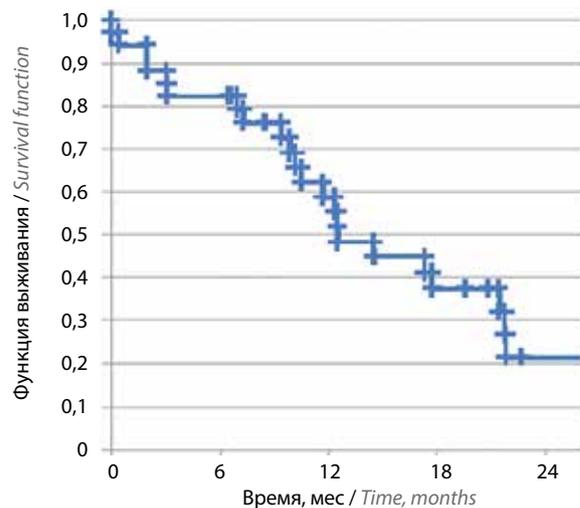


Рис. 4. Показатели выживаемости без прогрессирования после повторного курса протонной терапии

Fig. 4. Progression-free survival after repeat course of proton beam therapy

Одно- и 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 44,5 и 19,8 % соответственно (рис. 4), медиана времени до прогрессирования заболевания – 12,3 мес.

При проведении уни- и мультифакторного анализа мы отметили, что более высокие показатели ОВ наблюдались в группе гипофракционирования с РОД 3 изоГр ($p = 0,03$; отношение рисков (ОР) 3,16; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,04–1,1). Также отмечалась тенденция к увеличению показателей ОВ при расположении рецидива в зоне носоглотки ($p = 0,06$; ОР 0,33; 95 % ДИ 1,12–0,3) (табл. 2).

Статистический анализ гистологического варианта опухоли и параметров повторного облучения (СОД, объем опухоли, время между курсами ЛТ) не показал значимых зависимостей.

Обсуждение

Локорегионарный рецидив после первичного лечения пациентов с опухолями головы и шеи остается наиболее частым вариантом неэффективности лечения, особенно в случаях изначально местно-распространенных опухолей, что в большинстве случаев приводит к смерти больных [1].

Хирургическое удаление максимального объема рецидива остается первой опцией выбора и позволяет достичь 5-летней выживаемости в 40 % [4]. Большинство исследований повторного облучения рецидивных опухолей головы и шеи показали, что предшествующее

хирургическое вмешательство играет значимую роль. В нашей работе в основном пациенты были неоперабельны ($n = 38$), что не позволило провести статистически значимое сравнение групп.

Для неоперабельных пациентов эффективность химиотерапии в монорежиме низка и позволяет достичь медианы выживаемости в 7,4 мес. Применение таргетных препаратов, например цетуксимаба, позволило повысить этот показатель лишь до 10,1 мес [5, 6].

В 2 рандомизированных протоколах – RTOG 9610 и RTOG 9911 – сообщается о хороших результатах комбинирования ЛТ и химиотерапии у пациентов с нерезектабельными рецидивными опухолями области головы и шеи. Эти исследования показали хороший локорегионарный контроль у 1/3 пациентов. По данным этих исследований, двухлетняя выживаемость составила 10 и 30 %. У 40 % пациентов, повторно прошедших ЛТ, были отмечены явления поздней токсичности III–IV степени. От осложнений, связанных с лечением, умерли 10 % больных [16, 17].

Основной проблемой повторного облучения все еще является поиск баланса между повышением интенсивности лечения и попыткой снижения частоты возникновения лучевых реакций и осложнений. Оптимальной дозой для контроля опухолевой ткани является ≥ 60 –66 изоГр, но нет точных рекомендаций по выбору РОД и СОД для повторного облучения. В нашем исследовании не отмечено взаимосвязи между большей СОД и лучшими показателями ЛК и ОВ, но было

Таблица 2. Мультифакторный анализ гистологического варианта опухоли и параметров повторного облучения

Table 2. Multifactor analysis of histological tumor type and parameters of repeat irradiation

Фактор Factor	Критерий сравнения Comparison criterion	Влияние на общую выживаемость Effect on overall survival	p	Влияние на локальный контроль Effect on local control	p
Объем рецидива Recurrence volume	Объем <50 и >50 см ³ Volume <50 and >50 cm ³	–	0,46	–	0,23
Гистология Histology	Плоскоклеточный и неплоскоклеточный рак Squamous cell and non-squamous cell carcinoma	–	0,2	–	0,71
Фракционирование Fractionation	Лучевая терапия в традиционном режиме и режиме гипофракционирования Radiation therapy in standard mode and hypofractionation mode	Доза 3 изоГр Dose 3 isoGy	0,03	–	0,5
Время между 2 курсами облучения Time between 2 radiation courses	<24 и >24 мес <24 and >24 months	–	0,53	–	0,95
Локализация Location	Носоглотка и другие локализации Nasopharynx and other locations	Носоглотка Nasopharynx	0,06	Носоглотка Nasopharynx	0,13

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. Statistically significant differences are shown in bold.

показано, что использование режима гипофракционирования увеличивало показатели выживаемости по сравнению с применением стандартных режимов, при этом ранняя и поздняя токсичность не повышалась. Однако в связи с небольшим размером выборки и ее разнородностью нельзя утверждать, что применение гипофракционирования показано всем пациентам. Также важно отметить, что нет четких рекомендаций по выбору толерантных доз для органов риска. Основными осложнениями, с которыми мы столкнулись в рамках данного исследования, были радионекрозы мягких тканей и костей, а не повреждения черепных нервов, на основании чего можно предположить, что толерантность нервной ткани может восстанавливаться лучше. Однако мягкие ткани и кости не являются органами риска при первичном облучении и часто получают максимальные дозы по сравнению с нервами, что сказывается на развитии осложнений при повторном облучении.

Разрыв сонной артерии является основным осложнением V степени, отмеченным в нашем исследовании. Н. Yamazaki и соавт. в своей работе показали, что наличие изъязвления опухоли, повторное облучение лимфатических узлов и прилегание опухоли к стенке сонной артерии более чем на 180° входят в число факторов развития разрыва сосуда [18]. В ходе ретроспективного анализа мы отметили, что рецидивы опухолей у 2 пациентов, умерших от кровотечений, располагались в непосредственной близости от сосудов или охватывали их. С учетом того, что в такой ситуации больные признаются неоперабельными, сложно сопоставить риск развития фатального осложнения и возможного разрыва сосуда вследствие его прорастания опухолью. Лимиты доз на сонную артерию в основном используются при стереотаксическом облучении (от 32,5 Гр до 34 Гр при гипофракционировании) и реже — при стандартном фракционировании [19].

Данные о низкой частоте развития осложнений после повторной ЛТ с использованием протонов многообещающи, а наблюдение за пациентами с лучшими результатами лечения позволит в полной мере оценить вклад повторного облучения в повреждение здоровых тканей.

В многоцентровом исследовании M.W. McDonald и соавт. 61 пациенту проводили повторное облучение

с использованием ПТ по поводу рецидива опухолей головы и шеи или возникновения новой опухоли. Двухлетняя выживаемость была равна 32,7 %, при этом отмечен значимый вклад хирургического лечения. В группе хирургического вмешательства медиана выживаемости составила 25,1 мес, в то время как в группе без операции — всего 10,3 мес ($p = 0,008$). Лучевые осложнения III степени и выше в начале наблюдения отмечены у 14,7 % пациентов, но в дальнейшем их число увеличилось до 24,6 %, включая 3 летальных исхода [12].

В нашей группе ОВ на 1-м году от момента окончания лечения составила 82,3 %, при этом стоит отметить, что большинство пациентов не подходило для первичного или дальнейшего хирургического лечения, что ухудшает прогноз лечения. В ходе исследования выявлены характеристики рецидивов, аналогичные данным других исследований. Чаще всего они возникали в поле облучения или на его крае, и риск отдаленного прогрессирования был довольно низок [20].

При углубленном анализе нескольких работ было выявлено, что высокие риски развития осложнений и неудовлетворительные результаты лечения зачастую связывают с большим размером опухоли [12, 21], но в нашем анализе такой закономерности обнаружено не было.

Заключение

Протонная терапия может быть эффективной и безопасной методикой повторного облучения пациентов с рецидивными опухолями головы и шеи. Дозиметрические и физические преимущества протонов позволяют достичь баланса в подведении высоких доз облучения и снижении нагрузки на ранее облученные ткани.

По данным нашего исследования, применение гипофракционирования, а также локализация опухоли в зоне носоглотки положительно влияют на показатели ОВ, однако из-за небольшого размера выборки и ее разнородности нельзя утверждать, что применение гипофракционирования показано всем пациентам при повторном облучении рецидивных опухолей головы и шеи. Необходимо дальнейшее более полное изучение повторных курсов ПТ, используемой как в качестве монотерапии, так и в комбинации с новейшими системными методами лечения, для определения четких показаний к данной методике и дальнейшего улучшения результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524–48. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrov. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.).
- Morris L.G., Sikora A.G., Patel S.G. et al. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(6):739–46. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8311
- Vachar G.Y., Goh C., Goldstein D.P. et al. Long-term outcome analysis after surgical salvage for recurrent tonsil carcinoma following radical radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(2):295–301. DOI: 10.1007/s00405-009-1070-0
- Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
- Karabajakian A., Toussaint P., Neidhardt E.M. et al. Chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancers. *Anticancer Drugs* 2017;28(4):357–61. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000473
- Рожнов В.А., Андреев В.Г., Гордон К.Б. и др. Современные методы лечения рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака гортани. (Обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал* 2016;15(2):90–100. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-90-100
Rozhnov V.A., Andreev V.G., Gordon K.B. et al. Modern methods of treatment of recurrent inoperable squamous cell carcinoma of the larynx. (Literature review). *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2016;15(2):90–100. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-90-100
- Kim Y.S. Reirradiation of head and neck cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy: patient selection, practical aspects, and current evidence. *Radiat Oncol J* 2017;35(1):1–15. DOI: 10.3857/roj.2017.00122
- Phan J., Sio T.T., Nguyen T.P. et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(1):30–41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.053
- Pfister D., Spencer S., Adelstein D. et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(7):873–98. DOI: 10.6004/jncn.2020.0031
- Doyen J., Falk A.T., Floquet V. et al. Proton beams in cancer treatments: clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;43:104–12. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.12.007
- McDonald M.W., Zolali-Meybodi O., Lehnert S.J. et al. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck cancer with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(4):808–19. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.037
- Gordon K., Gulidov I., Semenov A. et al. Proton re-irradiation of unresectable recurrent head and neck cancers. *Rep Pract Oncol Radiother* 2021;26(2):203–10. DOI: 10.5603/RPOR.a2021.0029
- Сокуренок В.П., Михайлов А.В., Воробьев Н.А. и др. Возможности повторной лучевой терапии больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи. *Лучевая диагностика и терапия* 2017;1:82–7. DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-82-87
Sokurenko V.P., Mikhailov A.V., Vorobyev N.A. et al. The possibility of repeated radiation therapy in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Lučevaya diagnostika i terapiya = Radiation diagnostics and therapy* 2017;1:82–7. (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-82-87
- Ang K.K., Price R.E., Stephens L.C. et al. The tolerance of the primate spinal cord to re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(3):459–64. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90067-6
- Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H. et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008;30(3):281–8. DOI: 10.1002/hed.20697
- Langer C.J., Harris J., Horwitz E.M. et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4800–5. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9194
- Yamazaki H., Ogita M., Himeji K. et al. Carotid blowout syndrome in pharyngeal cancer patients treated by hypofractionated stereotactic re-irradiation using CyberKnife: a multi-institutional matched-cohort analysis. *Radiation Oncol* 2015;115(1):67–71. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.02.021
- Gogineni E., Zhang I., Rana Z. et al. Quality of life outcomes following organ-sparing SBRT in previously irradiated recurrent head and neck cancer. *Front Oncol* 2019;9:836. DOI: 10.3389/fonc.2019.00836
- Choe K.S., Haraf D.J., Solanki A. et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 2011;117(20):4671–8. DOI: 10.1002/cncr.26084
- Takiar V., Garden A.S., Ma D. et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(4):1117–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.01

Вклад авторов

Д.И. Смык: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
И.А. Гулидов, К.Б. Гордон: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
Д.В. Гоголин, С.С. Дюженко, А.В. Семенов: получение данных для анализа.

Authors' contribution

D.I. Smyk: development of research design, article writing, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article;
I.A. Gulidov, K.B. Gordon: development of research design, article writing;
D.V. Gogolin, S.S. Dyuzhenko, A.V. Semenov: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.И. Смык / D.I. Smyk: <https://orcid.org/0000-0002-3557-662X>

И.А. Гулидов / I.A. Gulidov: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>

К.Б. Гордон / K.B. Gordon: <https://orcid.org/0000-0002-3146-5615>

Д.В. Гоголин / D.V. Gogolin: <https://orcid.org/0000-0001-5572-993X>

С.С. Дюженко / S.S. Dyuzhenko: <https://orcid.org/0000-0002-3143-5600>

А.В. Семенов / A.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0001-6434-3174>

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 11.01.2023. **Принята к публикации:** 22.02.2023.

Article submitted: 11.01.2023. **Accepted for publication:** 22.02.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-48-54



Опыт применения надключичного лоскута при замещении дефектов полости рта

М.Т. Бердыклычев¹, И.А. Задеренко^{1,2}, М.А. Кропотов¹, С.Б. Алиева¹, Д.К. Стельмах¹, В.З. Доброхотова^{1,3}, Г.Ш. Бердиглыджова²

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;

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

Контакты: Мерген Туваккычевич Бердыклычев mergen1992@gmail.com

Введение. При злокачественных новообразованиях слизистой оболочки полости рта на первом этапе стандартным подходом лечения является радикальное хирургическое вмешательство с образованием обширных дефектов, приводящих к эстетическим и функциональным нарушениям. С учетом характеристик дефектов, выбор лоскута для их замещения является сложной задачей. В настоящий момент существует широкий выбор регионарных и свободных лоскутов на микрососудистых анастомозах, однако не все лоскуты соответствуют предъявляемым требованиям. Надключичный кожно-фасциальный лоскут является регионарным лоскутом и имеет ряд достоинств, в числе которых простота забора, надежность за счет постоянства сосудистой ножки, первичное закрытие донорского ложа, скудность волосяного покрова, возможность закрытия различных дефектов полости рта.

Цель исследования – оценить возможность использования надключичного лоскута у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта для замещения дефектов после хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 10 пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта, у которых в период с февраля 2015 г. по май 2021 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено хирургическое вмешательство с замещением дефекта надключичным лоскутом. В 4 случаях была поражена слизистая оболочка щеки, в 3 – ретромолярной области, в 1 – дна полости рта, в 1 – альвеолярного края нижней челюсти, в 1 – подвижной части языка. Размеры лоскутов составили 5–10 × 5–8 см. У 3 пациентов в анамнезе была лучевая терапия, у 1 из них – в радикальной дозе.

Результаты. У 4 пациентов, не имевших в анамнезе лучевой терапии, отмечен частичный некроз лоскута. У 1 больного возник диастаз швов в полости рта после частичного некроза лоскута. Тотальный некроз лоскута и образование свища не наблюдались ни в одном случае. Швы в донорской ложе разошлись только у 1 пациента.

Заключение. Применение надключичного лоскута является вариантом выбора для замещения дефектов полости рта после хирургического вмешательства у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и дает хорошие эстетические и функциональные результаты. К достоинствам данного лоскута можно отнести простоту выкраивания, надежность сосудистой ножки, податливость, возможность замещения обширных дефектов, скудность волосяного покрова.

Ключевые слова: злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта, надключичный лоскут, замещение дефектов полости рта, осложнения

Для цитирования: Бердыклычев М.Т., Задеренко И.А., Кропотов М.А. и др. Опыт применения надключичного лоскута при замещении дефектов полости рта. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):48–54. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-48-54.

Experience of using a supraclavicular flap in reconstruction of oral cavity defects

M.T. Berdigylyjov¹, I.A. Zaderenko^{1,2}, M.A. Kropotov¹, S.B. Aliyeva¹, D.K. Stelmakh¹, V.Z. Dobrokhotova^{1,3}, G.Sh. Berdigylyjova²

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

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

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

Contacts: Mergen Tuvakklychevich Berdigylyjov mergen1992@gmail.com

Introduction. In case of cancer of the oral mucosa at the first stage, the standard treatment approach is radical surgical intervention, with the formation of extensive defects leading to aesthetic and functional disorders. Taking into account the characteristics of defects, choosing a flap is a difficult task. Currently, there is a wide selection of regional and microvascular free flaps. However, not all flaps meet the requirements. The supraclavicular fasciocutaneous flap, being a regional flap, has a number of advantages: easy to harvest, reliable due to the constancy of the vascular pedicle, primary closure of the donor site, scarcity of hair, the possibility of closing various defects of the oral cavity.

Aim. To evaluate the possibility of using a supraclavicular flap in patients with oral cancer to restore the defects after surgical treatment.

Materials and methods. The study included 10 patients with malignant tumors of the oral cavity who underwent surgical intervention with defect replacement using supraclavicular flap at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between February of 2015 and May of 2021. In 4 cases, buccal mucosa was affected; in 3 cases, the retromolar area; in 1 case, oral floor mucosa; in 1 case, mandibular alveolar ridge; in 1 case, mobile tongue. Flap sizes were 5–10 × 5–8 cm. Three (3) patients had history of radiotherapy, and 1 of them had a radical dose.

Results. In 4 patients without previous radiotherapy, partial flap necrosis was observed. In 1 patient, sutural diastasis in the oral cavity after partial flap necrosis was diagnosed. There were no cases of total flap necrosis and fistula formation. Suture dehiscence in the donor bed was observed in 1 patient only.

Conclusion. Use of supraclavicular flap is an option for oral cavity defect replacement after surgical intervention in patients with malignant tumors of the oral cavity producing satisfactory esthetic and functional results. The advantages of this flap are simple flap dissection, reliability of vascular pedicle, flexibility, possibility of replacing large defects, scant hair coverage.

Keywords: cancer of the oral mucosa, supraclavicular flap, reconstruction of oral cavity defects, complications

For citation: Berdigylyjov M.T., Zaderenko I.A., Kropotov M.A. et al. Experience of using a supraclavicular flap in reconstruction of oral cavity defects. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):48–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-48-54

Введение

Актуальность

Злокачественные новообразования органов головы и шеи занимают 6-е место в мире среди онкологических заболеваний [1]. Стандартизованный показатель заболеваемости раком слизистой оболочки полости рта в России по состоянию на 2020 г. составил 3,78 случая, в 2010 г. — 3,49 случая на 100 тыс. населения; среднегодовой темп прироста равен 1,6 %. Эти показатели свидетельствуют о неуклонном росте возникновения данной патологии [2]. Доля впервые выявленных злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта I–II стадии в России в 2021 г. составила всего 35,3 %. На III–IV стадии диагностированы 64,7 % опухолей полости рта, из них более 50 % — злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта IV стадии (37,6 %) [3].

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), стандартным подходом к лечению злокачественных новообразований органов головы и шеи является хирургическое вмешательство с последующей лучевой или химиолучевой (при высоком риске прогрессирования) терапией [4]. Замещение дефектов органов головы и шеи после операции представляет собой сложную задачу для бригады хирургов и должно обеспечивать хорошие онкологические, функциональные и косметические результаты [5, 6].

Сложность анатомических структур полости рта, участвующих в актах глотания, дыхания, фонации и же-

вания, повышает требования к лоскутам для замещения дефектов. Несмотря на распространенность применения реваскуляризированных аутотрансплантатов, использование регионарных лоскутов по-прежнему актуально [7]. Замещение дефектов свободными лоскутами требует наличия высококвалифицированной команды микрохирургов и специальной микрохирургической техники. Это привело к пересмотру лоскутов на сосудистой ножке и разработке новых их видов, одним из которых является надключичный кожно-фасциальный лоскут.

Кожно-фасциальный лоскут плеча впервые был описан V. Kazanjian и J. Converse как «рандомный» лоскут [8]. В 1958 г. S. Kirschbaum использовал его при хирургическом лечении рубцовых контрактур шеи [9]. В 1979 г. B.G. Lamberty впервые сообщил, что надключичная артерия является питающим сосудом данного лоскута [10]. В 1990 г. G. Di Benedetto и соавт. начали применять шейно-плечевой лоскут для замещения дефектов областей головы и шеи, а также грудной стенки [11]. N. Pallua и соавт. опубликовали несколько серий клинических исследований применения кожно-фасциального надключичного лоскута при ожоговых контрактурах шеи [12, 13]. В 2000 г. N. Pallua и E. Magnus Noah впервые описали замещение дефектов органов головы и шеи надключичным лоскутом после хирургического лечения злокачественных новообразований [12]. G. Di Benedetto и соавт. первыми использовали этот лоскут для замещения дефектов полости рта

у пациентов со злокачественными новообразованиями после хирургического лечения [11].

Анатомия

Надключичный лоскут кровоснабжается посредством надключичной артерии, которая берет начало на 8 см латеральнее грудино-ключичного сустава, на 3 см выше ключицы и на глубине 2 см от грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Надключичная артерия обычно проходит в пределах 1 см (практически всегда в пределах 2 см) от заднего края ключицы и поворачивает кпереди к кончику акромиона [14]. В 93 % случаев эта артерия исходит из поперечной шейной артерии и только в 7 % – из надлопаточной артерии [15]. В месте исхода надключичная артерия имеет диаметр 1–1,5 мм. Если он <1 мм, то перфузия лоскута может быть нарушена. По данным исследований, участок ангиосомы, кровоснабжаемый надключичной артерией, составлял от 8 до 16 см в ширину и от 22 до 35 см в длину [10, 12, 16]. Венозный отток осуществляется посредством 2 вен, одна из которых всегда сопровождает надключичную артерию и дренируется в поперечную вену шеи. Второй сосуд является ветвью наружной яремной вены и иногда может дренироваться и в подключичную вену [12]. Чувствительность области осуществляется посредством надключичных нервов, исходящих от нервных корешков C₃ и C₄ [17].

Забор лоскута

При заборе лоскута пациент лежит на спине с повернутой в противоположную донорскому участку сторону головой. Поэтапно выполняются супраомохиодная или функциональная шейная лимфодиссекция и удаление первичной опухоли в полости рта. При шейной лимфодиссекции хирург должен осторожно рассечь IV и V уровни шеи для исключения повреждения поперечной шейной артерии. Далее, исходя из размеров дефекта, намечаются границы лоскута. Разрез кожи, подкожной клетчатки и дельтовидной фасции начинают от дистального конца лоскута в проксимальном направлении, кпереди к направлению ключицы, сзади к трапециевидной мышце и латерально к дельтовидной мышце. В состав лоскута не должен быть включен периост ключицы (рис. 1). Наружную яремную вену сохраняют, ножку лоскута рассекают на уровне ответвления поперечной вены шеи и ротируют его в область дефекта через подкожный тоннель в полость рта (рис. 2). Перед ротацией ножку лоскута нужно деэпидермизировать.

Швы в полости рта должны быть без натяжения. С целью определения адекватности перфузии лоскута перед их наложением можно иссечь кожу в дистальном конце лоскута и посмотреть, является ли кровотечение достаточным. Если кровоснабжение неудовлетворительное, то дистальный конец лоскута иссекают до тех



Рис. 1. Вид мобилизованного надключичного лоскута
Fig. 1. Mobilized supraclavicular flap

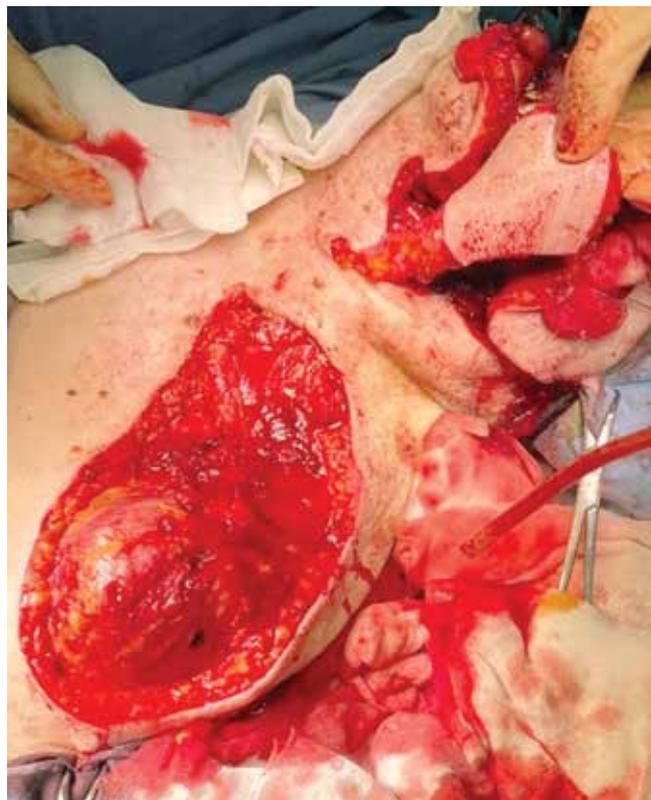


Рис. 2. Надключичный лоскут ротирован в полость рта
Fig. 2. Supraclavicular flap rotated into the oral cavity

пор, пока кровоснабжение не будет признано удовлетворительным. Донорскую область плеча закрывают

первично за счет мобилизации кожных лоскутов. Голова пациента находится под небольшим углом к области операции во избежание сжатия сосудистой ножки лоскута и ухудшения кровотока. Предшествующая лучевая терапия и хирургическое вмешательство на шее на стороне забора лоскута в объеме супрамохиоидной или функциональной шейной лимфодиссекции не являются противопоказанием при условии определения поперечной артерии шеи с помощью доплерографии [18, 19].

Материалы и методы

В исследование включены 10 пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта, которым в период с февраля 2015 г. по май 2021 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено хирургическое вмешательство с замещением дефекта надключичным лоскутом. Число мужчин и женщин было одинаковым. Средний возраст пациентов составил 61,6 года (33–75 лет).

Характеристика больных представлена в таблице.

Характеристика пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта

Characteristics of the patients with malignant tumors of the oral cavity

Пациент Patients	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Область поражения Affected area	Гистологический тип опухоли Tumor histological type	Лучевая терапия в анамнезе (СОД) History of radiotherapy (cumulative dose)	Осложнение Complication	Размер лоскута, см ² Flap size, cm ²
1	Ж F	69	Слизистая оболочка щеки Buccal mucosa	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	Нет No	Частичный некроз лоскута Partial flap necrosis	25
2	Ж F	61	Слизистая оболочка щеки Buccal mucosa	Аденокистозный рак Adenoid cystic carcinoma	Да (50 Гр) Yes (50 Gy)	Расхождение швов в донорском ложе Suture dehiscence in the donor bed	56
3	Ж F	65	Слизистая оболочка щеки Buccal mucosa	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	Нет No	Диастаз в полости рта Diastasis in the oral cavity	64
4	М M	69	Слизистая оболочка щеки Buccal mucosa	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	Нет No	Частичный некроз лоскута Partial flap necrosis	42
5	М M	33	Ретромолярная область Retromolar area	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	Нет No	Нет No	80
6	Ж F	75	Ретромолярная область Retromolar area	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	Нет No	Нет No	50
7	М M	70	Ретромолярная область Retromolar area	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	Да (77 Гр) Yes (77 Gy)	Нет No	80
8	Ж F	60	Альвеолярный край нижней челюсти Mandibular alveolar ridge	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	Нет No	Частичный некроз лоскута Partial flap necrosis	42
9	М M	59	Слизистая оболочка дна полости рта Oral floor mucosa	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	Нет No	Частичный некроз лоскута, диастаз в полости рта Partial flap necrosis, diastasis in the oral cavity	42
10	М M	55	Подвижная часть языка Mobile tongue	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	Да (50 Гр) Yes (50 Gy)	Нет No	35

Примечание. Ж – женский; М – мужской; СОД – суммарная очаговая доза.

Note. F – female; M – male.

Результаты

У 4 пациентов, не имевших в анамнезе лучевой терапии, отмечался частичный некроз лоскута. Во всех случаях лоскут был размером ≤ 50 см². Свищ и тотальный некроз не наблюдались ни у одного больного. Краевая резекция нижней челюсти выполнена 3 пациентам, сегментарная резекция нижней челюсти – 1, резекция верхней челюсти – 2, вскрытие верхнечелюстной пазухи – 1.

Наличие в анамнезе лучевой терапии, даже в радикальной дозе, не повлияло на жизнеспособность лоскута, но в 1 из 3 случаев возникло частичное расхождение швов донорского ложа, которое зажило вторичным натяжением после консервативного лечения. Вторичное заживление раны наблюдалось у 3 пациентов: у 2 – в полости рта, у 1 – в донорском ложе.

Обсуждение

Несмотря на широкую распространенность применения лоскутов на микрососудистых анастомозах при замещении дефектов органов головы и шеи, в определенных случаях регионарные лоскуты продолжают оставаться предпочтительным вариантом [20]. Одним из таких лоскутов является надключичный лоскут, который отвечает большинству требований, предъявляемых к аутотрансплантатам, используемым для замещения дефектов полости рта.

Надключичный лоскут широко применяют для замещения не только дефектов полости рта, но и дефектов околоушной и височной областей, областей лица и шеи, гортани, гипофаринкса, ротоглотки, немного реже – дефектов пищевода [17, 19, 21–23]. Существуют данные об успешном применении надключичного лоскута при закрытии свищевых ходов после тотальных ларингэктомий [24, 25]. В исследовании S. L. Fang и соавт. надключичный лоскут был успешно применен при сквозных дефектах щеки [26]. W. L. Chen и соавт. сообщили о хороших результатах использования реиннервированного надключичного лоскута после гемиглоссэктомии. После нейрорафии шейного сплетения и язычного нерва авторы накладывали анастомоз между ними для восстановления чувствительности, которая возвращалась в течение 6–12 мес после операции [27]. N. Kokot и соавт. спустя 18 мес после хирургического лечения злокачественного новообразования небной миндалины отметили имплантационный метастаз в области забора лоскута [28]. Эти данные демонстрируют, что

важно сменять халаты, перчатки и инструменты, а также обильно орошать рану после удаления опухоли.

Согласно данным литературы, наличие в анамнезе лучевой терапии и хирургического вмешательства на ипсилатеральной стороне шеи не является противопоказанием для применения надключичного лоскута, что совпадает с результатами нашего исследования [18, 19, 28, 29].

Кожно-фасциальный надключичный лоскут может быть успешно использован при «спасительных» операциях после тотального некроза лоскутов на микрососудистых анастомозах [14, 29]. Также первичное применение этого лоскута не ограничивает хирурга в применении при необходимости других лоскутов, в частности свободных лоскутов на микрососудистых анастомозах [14].

Исследование N. Kokot и соавт. продемонстрировало, что если длина лоскута > 22 см, то есть большая вероятность образования некроза [28]. Однако, по данным J. W. Granzow и соавт., лоскут остается жизнеспособным при длине > 41 см. При этом его дистальный край должен быть на расстоянии ≤ 5 см от последней точки кровотока при доплеровском исследовании [14]. В исследовании S. Kadakia и соавт. с участием 10 пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта, которым выполнено замещение дефекта с помощью надключичного лоскута, в 2 случаях наблюдался тотальный некроз лоскута. Из оставшихся 8 пациентов у 4 развился частичный некроз [30]. Однако согласно результатам других исследований, тотального некроза надключичного лоскута не наблюдалось, что соотносится с полученными нами результатами [18, 26, 31].

Заключение

Применение надключичного лоскута, сочетающего преимущества как регионарных, так и свободных лоскутов, является вариантом выбора для замещения дефектов полости рта после хирургического вмешательства у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и дает хорошие эстетические и функциональные результаты. К его достоинствам относятся простота забора, надежность за счет постоянства сосудистой ножки, отсутствие обильного роста волос, минимальная травматизация донорского ложа, возможность замещения дефектов различной локализации и состава в полости рта, использования у больных с лучевой терапией в анамнезе.

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

- Shah J.P., Patel S.G., Singh B., Richard J.W. Head and Neck Surgery and Oncology. Elsevier; 2020. Available at: <https://www.elsevier.com/books/jatin-shahs-head-and-neck-surgery-and-oncology/shah/978-0-323-41518-7>
- 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, 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. 252 p. (In Russ.).
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. 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, 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. 239 p. (In Russ.).
- Злокачественные опухоли. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>.
Malignant tumors. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. (In Russ.).
- Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р. и др. Послеоперационные осложнения реконструктивно-восстановительных операций у больных опухолями головы и шеи. Сибирский онкологический журнал 2021;20(1):53–61. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-53-61
Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R. et al. Postoperative complications of reconstructive and reconstructive operations in patients with head and neck tumors. Sibirskij onkologičeskij žurnal = Siberian Journal of Oncology 2021;20(1):53–61. (In Russ.).
- Каприна О.А., Азизян Р.И., Ломаев М.В. Надключичный лоскут в реконструкции дефектов головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2017;7(1):46–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-46-49
Saprina O.A., Azizyan R.I., Lomay M.V. Supraclavicular flap in the reconstruction of defects of the head and neck (literature review). Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017; 7(1):46–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-46-49
- Mahieu R., Colletti G., Bonomo P. et al. Head and neck reconstruction with pedicled flaps in the free flap era. Acta Otorhinolaryngol Ital 2016;36(6):459–68. DOI: 10.14639/0392-100X-1153
- Kazanjian V.H., Converse J. The surgical treatment of facial injuries. Baltimore: Williams & Wilkins, 1949.
- Kirschbaum S. Mentosternal contracture; preferred treatment by acromial (in charretera) flap. Plast Reconstr Surg Transplant Bull 1958;21(2):131–8.
- Lamberty B.G. The supra-clavicular axial patterned flap. Br J Plast Surg 1979;32(3):207–12. DOI: 10.1016/s0007-1226(79)90033-x
- Di Benedetto G., Aquinati A., Pierangeli M. et al. From the “charretera” to the supraclavicular fascial island flap: revisitation and further evolution of a controversial flap. Plast Reconstr Surg 2005;115(1):70–6.
- Pallua N., Magnus Noah E. The tunneled supraclavicular island flap: an optimized technique for head and neck reconstruction. Plast Reconstr Surg 2000;105(3):842–51; discussion 852–4. DOI: 10.1097/00006534-200003000-00003
- Pallua N., von Heimburg D. Pre-expanded ultra-thin supraclavicular flaps for (full-) face reconstruction with reduced donor-site morbidity and without the need for microsurgery. Plast Reconstr Surg 2005;115(7):1837–44; discussion 1845–7. DOI: 10.1097/01.prs.0000165080.70891.88
- Granzow J.W., Suliman A., Roostaeian J. et al. The supraclavicular artery island flap (SCAIF) for head and neck reconstruction: surgical technique and refinements. Otolaryngol Head Neck Surg 2013;148(6):933–40. DOI: 10.1177/0194599813484288
- Ramirez C.A., Fernandes R.P. The supraclavicular artery island and trapezius myocutaneous flaps in head and neck reconstruction. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2014;26(3):411–20. DOI: 10.1016/j.coms.2014.05.009
- Ma X., Zheng Y., Xia W. et al. An anatomical study with clinical application of one branch of the supraclavicular artery. Clin Anat 2009;22(2):215–20. DOI: 10.1002/ca.20742
- Trautman J., Gore S., Potter M. et al. Supraclavicular flap repair in the free flap era. ANZ J Surg 2018;88(6):540–6. DOI: 10.1111/ans.14263
- Su T., Pirgousis P., Fernandes R. Versatility of supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction of vessel-depleted and difficult necks. J Oral Maxillofac Surg 2013;71(3):622–7. DOI: 10.1016/j.joms.2012.07.005
- Herr M.W., Emerick K.S., Deschler D.G. The supraclavicular artery flap for head and neck reconstruction. JAMA Facial Plast Surg 2014;16(2):127–32. DOI: 10.1001/jamafacial.2013.2170
- Rigby M.H., Hayden R.E. Regional flaps: a move to simpler reconstructive options in the head and neck. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2014;22(5):401–6. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000090
- Chiu E.S., Liu P.H., Friedlander P.L. Supraclavicular artery island flap for head and neck oncologic reconstruction: indications, complications, and outcomes. Plast Reconstr Surg 2009;124(1):115–23. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181aa0e5d
- Sandu K., Monnier P., Pasche P. Supraclavicular flap in head and neck reconstruction: experience in 50 consecutive patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012;269(4):1261–7. DOI: 10.1007/s00405-011-1754-0
- Kokot N., Mazhar K., Reder L.S. et al. The supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction: applications and limitations. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013;139(11):1247–55. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.5057
- Pabiszczak M., Banaszewski J., Pastusiak T., Szyfter W. Supraclavicular artery pedicled flap in reconstruction of pharyngocutaneous fistulas after total laryngectomy. Otolaryngol Pol 2015;69(2):9–13. DOI: 10.5604/00306657.1147032
- Teixeira S., Costa J., Monteiro D. et al. Pharyngocutaneous and tracheoesophageal fistula closure using supraclavicular artery island flap. Eur Arch Otorhinolaryngol 2018;275(7):19216. DOI: 10.1007/s00405-018-4961-0
- Fang S.L., Zhang D.M., Chen W.L. et al. Reconstruction of full-thickness cheek defects with a folded extended supraclavicular fasciocutaneous island flap following ablation of advanced oral cancer. J Cancer Res Ther 2016;12(2):888–91. DOI: 10.4103/0973-1482.177497
- Chen W.L., Zhang D.M., Yang Z.H. et al. Functional hemitongue reconstruction using innervated supraclavicular fasciocutaneous island flaps with the cervical plexus and reinnervated supraclavicular fasciocutaneous island flaps with neurotomy of the cervical plexus and lingual nerve. Head Neck 2014;36(1):66–70. DOI: 10.1002/hed.23268
- Kokot N., Kim J.H., West J.D., Zhang P. Supraclavicular artery island flap: critical appraisal and comparison to alternate reconstruction. Laryngoscope 2022;132(3):1–14. DOI: 10.1002/lary.28706

29. Giordano L., Di Santo D., Occhini A. et al. Supraclavicular artery island flap (SCAIF): a rising opportunity for head and neck reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(12):4403–12. DOI: 10.1007/s00405-016-4092-4
30. Kadakia S., Agarwal J., Mourad M. et al. Supraclavicular flap reconstruction of cutaneous defects has lower complication rate than mucosal defects. *J Reconstr Microsurg* 2017;33(4):275–80. DOI: 10.1055/s-0036-1597718
31. Zhang S., Chen W., Cao G., Dong Z. Pedicled supraclavicular artery island flap versus free radial forearm flap for tongue reconstruction following hemiglossectomy. *J Craniofac Surg* 2015;26(6):e527–30. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002031

Вклад авторов

М.Т. Бердыклычев: анализ первичной медицинской документации пациентов, участие в операциях, наблюдение за пациентами, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи;
И.А. Задеренко: руководство исследовательской группой, выполнение операций, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование;
М.А. Кропотов: разработка дизайна исследования, проведение хирургического этапа лечения;
С.Б. Алиева, В.З. Доброхотова: экспертная оценка данных, научное консультирование;
Д.К. Стельмах: обработка материала, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
Г.Ш. Бердиглыджова: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contribution

M.T. Berdiglyjov: analysis of patients medical documentation, participation in operations, patient monitoring, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, statistical analysis, article writing;
I.A. Zaderenko: leadership of the research group, performed surgeries, reviewing of publications of the article's theme, scientific editing;
M.A. Kropotov: research design development, surgical stage of treatment;
S.B. Aliyeva, V.Z. Dobrokhotova: expert evaluation of data, scientific supervision;
D.K. Stelmakh: data analysis, surgery, patients monitoring;
G.Sh. Berdiglyjova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Т. Бердыклычев / M.T. Berdiglyjov: <https://orcid.org/0000-0002-6646-8728>
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
Д.К. Стельмах / D.K. Stelmakh: <https://orcid.org/0000-0002-6178-2777>
Г.Ш. Бердиглыджова / G.Sh. Berdiglyjova: <https://orcid.org/0000-0002-0141-6353>
С.Б. Алиева / S.B. Aliyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>
В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 12.12.2022. **Принята к публикации:** 11.01.2023.

Article submitted: 12.12.2022. **Accepted for publication:** 11.01.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-55-60



Стентирование центральных дыхательных путей в онкологии

М.А. Крыловецкая¹, М.В. Макарова¹, И.Г. Комаров^{1,2}, О.А. Малихова^{1,2}, Л.В. Черкес¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Мария Александровна Крыловецкая mariyakrilo@gmail.com

Введение. Злокачественная обструкция центральных дыхательных путей и злокачественный трахеопищеводный свищ при опухолевом поражении являются потенциально опасными для жизни состояниями, которые, как правило, требуют немедленного вмешательства. Стентирование дыхательных путей является одним из самых безопасных и эффективных методов восстановления проходимости просвета у пациентов со злокачественной обструкцией центральных дыхательных путей и восстановления целостности просвета у пациентов с злокачественным трахеопищеводным свищом.

Цель исследования – оценить значение саморасширяющихся металлических стентов в паллиативном лечении пациентов со злокачественной обструкцией центральных дыхательных путей и злокачественными трахеопищеводными свищами.

Материалы и методы. В период с 2017 по 2021 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина наблюдались и получали лечение 55 пациентов, которым по результатам бронхоскопии в сочетании с эзофагогастродуоденоскопией впоследствии было выполнено стентирование трахеи. В 1-ю группу вошли 25 больных со злокачественными трахеопищеводными свищами, во 2-ю – 30 больных со злокачественной обструкцией центральных дыхательных путей.

Результаты. В 1-й группе стентирование прошло успешно в 25 (100 %) случаях, что позволило надежно герметизировать фистулу. Миграция стента наблюдалась у 1 (4 %) больного с трахеопищеводным свищом на фоне стенозирующей формы рака грудного отдела пищевода. Во 2-й группе стентирование прошло успешно в 30 (100 %) случаях. Миграция стента в данной группе пациентов не выявлена. Осложнения после имплантации стента в обеих группах отсутствовали. Установка трахеального стента позволила улучшить качество жизни пациентов и обеспечить возможность успешного специального лечения путем малотравматичной манипуляции.

Заключение. Согласно полученным данным, эндоскопическое стентирование трахеи является важнейшим методом паллиативного лечения поражения трахеи опухолевого генеза с развитием злокачественных трахеопищеводных свищей, злокачественных обструкций центральных дыхательных путей и связанной с ними суб- и декомпенсированной дыхательной недостаточностью.

Ключевые слова: бронхоскопия, рак трахеи, рак пищевода, трахеопищеводный свищ, стеноз трахеи

Для цитирования: Крыловецкая М.А., Макарова М.В., Комаров И.Г. и др. Стентирование центральных дыхательных путей в онкологии. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):55–60. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-55-60

Central airway stenting in oncology

M.A. Krylovetskaya¹, M.V. Makarova¹, I.G. Komarov^{1,2}, O.A. Malikhova^{1,2}, L.V. Cherkes¹

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

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

Contacts: Maria Aleksandrovna Krylovetskaia mariyakrilo@gmail.com

Introduction. Malignant central airway obstruction and malignant tracheoesophageal fistula in the context of tumor development are potentially life-threatening conditions which usually require immediate intervention. Airway stenting

is one of the safest and most effective methods of airway patency restoration in patients with malignant obstruction of the central airways and restoration of continuity in patients with malignant tracheoesophageal fistula.

Aim. To evaluate the significance of self-expandable metal stents in palliative treatment of patients with malignant central airway obstruction and malignant tracheoesophageal fistula.

Materials and methods. Between 2017 and 2021 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 55 patients were observed and treated and underwent trachea stenting per the results of bronchoscopy in combination with esophagogastroduodenoscopy. The 1st group included 25 patients with malignant tracheoesophageal fistulas, the 2nd group included 30 patients with malignant central airway obstruction.

Results. In the 1st group, stenting was successful in 25 (100 %) cases which allowed to adequately seal the fistula. Stent migration was observed in 1 (4 %) patient with tracheoesophageal fistula in the context of stenosing cancer of the thoracic esophagus. In the 2nd group, stenting was successful in 30 (100 %) cases. Stent migration was not observed in this patient group. In both groups, there were no complications after stent implantation. Installation of tracheal stent allowed to improve patients' quality of life and provide a possibility for successful special treatment through low-trauma manipulation.

Conclusion. According to the obtained data, endoscopic trachea stenting is the most important method of palliative treatment of tumor-related trachea lesions with development of tracheoesophageal fistulas, malignant central airway obstructions and associated sub- and decompensated pulmonary insufficiency.

Keywords: bronchoscopy, tracheal cancer, esophageal cancer, tracheoesophageal fistula, tracheal stenosis

For citation: Krylovtetskaya M.A., Makarova M.V., Komarov I.G. et al. Central airway stenting in oncology. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):55–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-55-60

Введение

Злокачественная обструкция центральных дыхательных путей (ОЦДП) и злокачественный трахеопищеводный свищ (ТПС) являются основными осложнениями онкологических заболеваний дыхательных путей и значительно влияют на качество жизни пациентов. Злокачественная ОЦДП представляет собой обструкцию трахеи и главных бронхов из-за внешней компрессии или прямой инвазии первичной опухоли легкого, метастатических очагов или опухоли органов и тканей, расположенных в непосредственной близости от дыхательных путей [1]. Злокачественный ТПС — это патологический канал между трахеей и главными бронхами и пищеводом, являющийся следствием прорастания и массивного некроза опухоли пищевода или легкого. Основными жалобами, предъявляемыми пациентами со злокачественными ОЦДП и ТПС, являются одышка, кровохарканье, лихорадка и кашель [2].

Злокачественный ТПС может образоваться как в связи с прогрессированием заболевания, так и из-за противоопухолевой терапии. Опухолевые клетки некротизируются вследствие химиотерапии или лучевой терапии, провоцируя формирование свища. В данном случае можно наблюдать дефект стенки дыхательных путей с «чистым краем»; при этом биопсия обычно дает отрицательный результат (злокачественное новообразование не обнаруживается) [3]. Сообщалось, что из 52 пациентов в 28,8 % случаев развитие злокачественного ТПС и рака пищевода было связано с лечебными мероприятиями, а не с прогрессированием заболевания. Кроме того, другие авторы обнаружили, что среднее значение и средний латентный период от начала лучевой терапии до обнаружения злокачественного ТПС составил $\sim 4,4 \pm 2,98$ мес (диапазон 1–13 мес;

95 % доверительный интервал 3,5–5,4 мес) [4]. Это подчеркивает необходимость тщательного наблюдения за пациентами, получающими противоопухолевое лечение, особенно в течение первых 3–6 мес. Точно так же в ряде случаев применение стентов приводило к формированию злокачественного ТПС, хотя зачастую это единственный приемлемый метод паллиативного лечения. Частота возникновения злокачественного ТПС, связанного с использованием трахеального стента, составляет 4 % (средний латентный период после установки стента 5 мес; диапазон 0,4–53 мес), что еще раз подчеркивает важность постоянного наблюдения за пациентами в постпроцедурный период [5].

Существует много работ, посвященных оценке применения трахеальных стентов. М. Оки и соавт. ретроспективно исследовали клинические данные 21 пациента с мелкоклеточным раком легкого, которым было выполнено стентирование трахеи по поводу ее стеноза. Медиана постпроцедурной выживаемости составила 47 дней. На выживаемость влияли такие факторы, как эффективность опухолеспецифической терапии, уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, уровень и протяженность стеноза [6]. Эти авторы также проанализировали данные пациентов со злокачественным стенозом трахеи, перенесших с 2005 по 2015 г. экстренную интубацию до установки трахеального стента [7]. Медиана выживаемости после стентирования составила 198 дней. С помощью метода Каплана–Майера было показано, что выживаемость значимо выше у пациентов, получавших после стентирования химиотерапию и/или лучевую терапию. В проспективном исследовании Н. Nagano и соавт. стентирование трахеи проведено 21 больному местно-распространенным раком. Выживаемость после процедуры составила

85,2 дня. Согласно приведенным данным, эти заболевания быстро прогрессируют и имеют плохой прогноз, поэтому необходимо срочное вмешательство на дыхательных путях, чтобы выиграть время [8].

Таким образом, использование саморасширяющегося металлического стента является эффективной процедурой паллиативной терапии для пациентов со злокачественными ОЦДП и ТПС, быстро облегчающей симптомы и улучшающей качество жизни [9]. Однако стентирование не влияет на показатели общей выживаемости. Именно поэтому у многих больных при отсутствии лечения или ответа на проведенную терапию заболевание продолжает прогрессировать и возможен летальный исход в течение короткого периода после установки стента [10].

Цель исследования — изучить влияние саморасширяющихся металлических стентов на эффективность паллиативного лечения пациентов со злокачественными ОЦДП и ТПС.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование пациентов со злокачественными опухолями, осложненными ОЦДП и злокачественным ТПС, которым впоследствии было выполнено стентирование трахеи.

Стеноз трахеи, связанный с развитием рецидива или метастазированием опухоли, обычно приводит к выраженной одышке, которая в значительной степени снижает качество жизни больных. Период развития декомпенсированной дыхательной недостаточности довольно короткий, именно поэтому решение этой проблемы является приоритетным при лечении данной группы пациентов. Терапия стеноза трахеи включает баллонную дилатацию, электрокоагуляцию, аргоноплазменную коагуляцию, лазерную абляцию, криотерапию, внутрипросветную лучевую терапию и имплантацию стента. По сравнению с другими методами лечения установка трахеального стента быстро и эффективно устраняет различные виды стеноза трахеи с меньшим количеством осложнений.

Трахеопищеводный свищ также является опасным для жизни осложнением онкологического заболевания и, как правило, характеризуется развитием одышки, лихорадки, а также тяжелых инфекционных заболеваний с поражением дыхательных путей и легочной паренхимы. Пациентам с ТПС необходимы поддержка дыхания, вплоть до использования высокопоточной оксигенотерапии и искусственной вентиляции легких, адекватное дренирование и антибактериальная терапия. Перекрытие просвета свища трахеальным стентом является эффективным способом облегчения состояния больных и уменьшения болевого синдрома.

Следует отметить, что общее состояние больных до стентирования оказывается крайне тяжелым и служит противопоказанием для противоопухолевого

лечения. Вопрос о дальнейшей терапии можно рассматривать только после купирования явлений стеноза трахеи и улучшения функции внешнего дыхания. В таких ситуациях в связи с состоянием пациента лучшим методом служит стентирование трахеи.

Благодаря сопутствующему симптоматическому лечению, такому как антибактериальная терапия, у большинства пациентов со злокачественным ТПС удалось успешно купировать одышку с помощью установки мембранных трахеальных стентов.

За период с 2017 по 2021 г. на базе эндоскопического отделения Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина 55 пациентам выполнено стентирование центральных дыхательных путей. Был проанализирован клинический материал больных со стенозом дыхательных путей и ТПС, обусловленными злокачественными опухолями, получивших лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

При формировании групп исследования изучена документация пациентов: истории болезни, амбулаторные карты, протоколы операций, эндоскопических, гистологических и цитологических исследований, выписные эпикризы. Больные разделены на две группы.

В 1-ю группу вошли 25 пациентов (16 (64 %) мужчин и 9 (36 %) женщин), которым выполнено стентирование после подтверждения наличия ТПС по результатам эзофагогастродуодено- и фибробронхоскопии. Средний возраст больных в данной группе составил 60 лет. У всех пациентов ТПС выявлен на IV стадии. В ходе обследования отдаленные метастазы диагностированы у 4 (16 %) больных раком пищевода и у 2 (8 %) больных раком трахеи. У всех пациентов по результатам морфологической верификации диагностирован плоскоклеточный рак.

Для определения локализации свища, размеров дефекта, длины свищевого канала, наличия эпителизации дефекта, сочетания свища со стенозом трахеи всем больным проведено комплексное рентген-эндоскопическое обследование, которое включало трахеоскопию и эзофагоскопию, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, исследования с рентгенологическим контрастированием свищевого хода. При эзофагогастродуоденоскопии было выявлено, что анатомически свищи располагались преимущественно в верхнегрудном (у 10 (40 %) пациентов) и среднегрудном (у 13 (52 %) пациентов) отделах пищевода. В 2 (8 %) случаях фистула локализовалась в нижнегрудном отделе. Размеры свищей варьировали от 7 до 23 мм. Обязательным условием при постановке стента было перекрытие дистального и проксимального краев свища не менее чем на 2–3 см. В зависимости от данного критерия проводился индивидуальный подбор стента.

Во 2-ю группу вошли 30 пациентов с ОЦДП (23 (76,7 %) мужчины и 7 (23,3 %) женщин), которым впоследствии проведено стентирование. Средний возраст больных составил 57,1 года (диапазон 15–83 года). У 19 (63,3 %) больных было первичное поражение дыхательных путей, у 11 (36,7 %) – вторичное. В 24 случаях наблюдался стеноз трахеи, в 6 – сочетанный стеноз трахеи и главных бронхов. У 5 пациентов (16,7 %) установлен диагноз «образование заднего средостения с инвазией в стенку трахеи», у 6 (20 %) – «рак пищевода», у остальных – «рак трахеи и бронхов». По данным морфологической верификации в 12 случаях диагноз соответствовал проскоклеточному раку, в 10 – аденокарциноме, в 8 – лимфоме. У большинства пациентов отмечался стеноз III степени, что чаще всего соответствовало поздним стадиям основного заболевания. Больные данной группы, как правило, неоперабельны, и оптимальным методом их лечения является химиолучевая терапия. Однако выраженное снижение дыхательной функции и сопутствующие воспалительные осложнения являются противопоказанием для ее проведения и требуют выполнения стентирования на 1-м этапе.

Оценку состояния дыхательной функции в исследуемой группе проводили по показателям спирометрии и результатам анализа газов крови. Локализация, протяженность и степень стеноза оценивались с помощью компьютерной томографии и бронхоскопии (рис. 1, 2).



Рис. 1. Эндоскопическое изображение, полученное в ходе бронхоскопии в режиме белого света. Язвенно-инфильтративный рак пищевода с образованием трахеопищеводного свища на уровне нижней трети трахеи. В левом нижнем углу визуализируется дефект стенки пищевода, справа – просвет трахеи и карина. Материал взят из архива Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина

Fig. 1. Endoscopic photo taken during bronchoscopy in white light mode. Ulcerated/infiltrative esophageal cancer with tracheoesophageal fistula at the level of lower third of the trachea. At the bottom left corner, defect of the esophageal wall is visible, on the right – tracheal lumen and carina. The material is taken from the archive of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology



Рис. 2. Эндоскопическое изображение, полученное в ходе бронхоскопии в режиме белого света. Инфильтративный рак трахеи. Стеноз трахеи на уровне средней трети за счет опухолевого инфильтрата, распространяющегося преимущественно по задней стенке, а также частично по правой и левой боковым стенкам. Материал взят из архива Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина

Fig. 2. Endoscopic photo taken during bronchoscopy in white light mode. Infiltrative tracheal cancer. Tracheal stenosis at the level of lower third of the trachea due to tumor infiltrate advancing along the posterior wall and partially along the right and left lateral walls. The material is taken from the archive of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

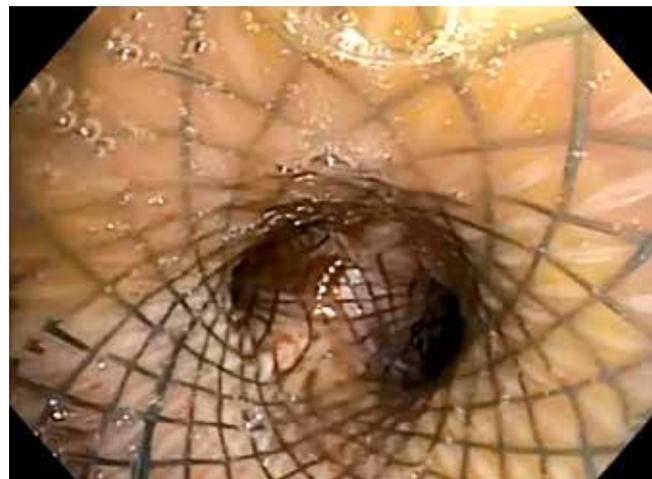


Рис. 3. Эндоскопическое изображение, полученное в ходе бронхоскопии в режиме белого света. Язвенно-инфильтративный рак пищевода с образованием трахеопищеводного свища на уровне нижней трети трахеи. Состояние после стентирования. Материал взят из архива Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина

Fig. 3. Endoscopic photo taken during bronchoscopy in white light mode. Ulcerated/infiltrative esophageal cancer with tracheoesophageal fistula at the level of lower third of the trachea. Condition after stenting. The material is taken from the archive of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

В зависимости от индивидуальных параметров были использованы стенты различных формы и размеров (рис. 3, 4).

В 19 случаях перед стентированием пришлось провести реканализацию с помощью различных методик.

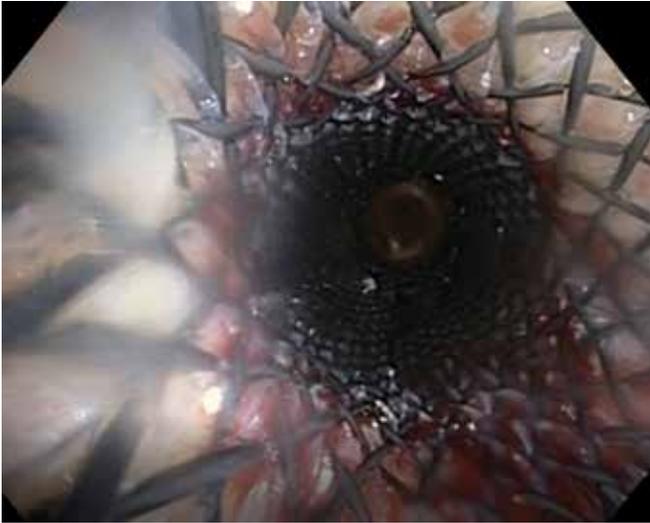


Рис. 4. Эндоскопическое изображение, полученное при в ходе бронхоскопии в режиме белого света. Инфильтративный рак трахеи. Стеноз трахеи. Состояние после частичной реканализации с последующей установкой стента. Определяется полное раскрытие стента с полным восстановлением просвета трахеи. Материал взят из архива Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина

Fig. 4. Endoscopic photo taken during bronchoscopy in white light mode. Infiltrative tracheal cancer. Tracheal stenosis. Condition after partial recanalization with subsequent stent installation. Full stent expansion with full trachea lumen restoration is observed. The material is taken from the archive of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Трем пациентам установили 2 стента одновременно, а 2 больным потребовалась рестентирование по типу «стент в стент».

Результаты

В 1-й группе стентирование прошло успешно в 25 (100 %) случаях, что позволило надежно герметизировать фистулу. Миграция стента наблюдалась у 1 (4 %) больного с ТПС на фоне стенозирующей формы рака грудного отдела пищевода (через 2 мес после проведенного стентирования). Также у 1 пациента на фоне прогрессирования основного заболевания возник новый свищевой ход по дистальному краю стента. Выполнено рестентирование по типу «стент в стент».

Была проанализирована продолжительность жизни в зависимости от возраста, первичной локализации опухоли и наличия свищевых ходов. Средняя продолжительность жизни составила 55 дней. Взаимосвязь частоты смертности и возраста пациентов в обеих

группах не выявлена. Также стоит отметить, что показатели выживаемости больных 1-й группы существенно не отличались от аналогичных показателей пациентов с идентичными стадиями и первичной локализацией патологического процесса без развития осложнения в виде появления свищевых ходов.

Во 2-й группе стентирование прошло успешно в 30 (100 %) случаях. У пациентов данной группы, как правило, диагностирован стеноз трахеи субкомпенсированной и декомпенсированной стадий, что существенно отягощало состояние и препятствовало проведению противоопухолевого лечения. По сравнению с другими методами лечения установка трахеального стента быстро и эффективно устраняет различные типы стеноза трахеи с меньшим количеством осложнений.

Медиана выживаемости пациентов после установки стента составила 119 дней, медиана периода наблюдения — 124 дня. После стентирования медиана выживаемости больных, продолжавших противоопухолевую терапию, оказалась равной 215 дням, больных, не получавших такое лечение, — 63 дням.

У 24 больных после стентирования осложнений выявлено не было. В 6 (20 %) случаях возникли различные нежелательные явления: в 4 случаях — пневмония (в 1 — развившаяся в результате аспирации), в 2 случаях — кровотечение, остановленное консервативными методами. Всем пациентам после установки стента назначено противоопухолевое лечение.

Заключение

Злокачественные ОЦДП и ТПС являются причиной нарушения функции дыхания, которое, как правило, тяжело поддается коррекции.

Стентирование показано при различных типах ОЦДП и ТПС, быстро и эффективно устраняет одышку, улучшает качество жизни больных, что позволяет проводить специальное противоопухолевое лечение. По нашим наблюдениям, тяжелые осложнения имплантации стента встречаются редко. В нашем исследовании они отсутствовали.

Таким образом, наибольшее значение имплантации трахеального стента заключается в своевременном улучшении качества жизни пациентов и обеспечении возможности успешного противоопухолевого лечения.

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

1. Ost D.E., Ernst A., Grosu H.B. et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest* 2015;147(5):1282–98. DOI: 10.1378/chest.14-1526
2. Short M.W., Burgers K.G., Fry V.T. Esophageal cancer. *Am Fam Physician* 2017;95(1):22–8.
3. Zhou C., Hu Y., Xiao Y. et al. Current treatment of tracheoesophageal fistula. *Ther Adv Respir Dis* 2017;11(4): 173–80. DOI: 10.1177/1753465816687518
4. Short M.W., Burgers K.G., Fry V.T. Esophageal cancer. *Am Fam Physician* 2017;95(1):22–8.
5. AlTarawneh S., Obeidat Y., Sherif A. et al. A complicated parenchymal-esophageal fistula in non-small cell lung cancer. *Cureus* 2022;14(2):e22149. DOI: 10.7759/cureus.22149.
6. Murgu S.D., Egressy K., Laxmanan B. et al. Central airway obstruction: benign strictures, tracheobronchomalacia, and malignancy-related obstruction. *Chest* 2016;150(2):426–41. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.001
7. Oki M., Saka H. Airway stenting for patients with airway stenosis because of small cell lung cancer. *Clin Respir J* 2018;12(7):2257–63. DOI: 10.1111/crj.12901
8. Nagano H., Kishaba T., Nei Y. et al. Indications of airway stenting for severe central airway obstruction due to advanced cancer. *PLoS One* 2017;12(6):e0179795. DOI: 10.1371/journal.pone.0179795
9. Takeno A., Masuzawa T., Murakami K. et al. Tracheo-bronchial airway stenting for airway stenosis due to inoperable advanced esophageal cancers. *Gan to Kagaku Ryoho* 2018;45(13):2241–3.
10. Cheng W.C., Shen M.F., Wu B.R. et al. The prognostic predictors of patients with airway involvement due to advanced esophageal cancer after metallic airway stenting using flexible bronchoscopy. *J Thorac Dis* 2019;11(9):3929–40. DOI: 10.21037/jtd.2019.08.108

Вклад авторов

М.А. Крыловецкая, М.В. Макарова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

И.Г. Комаров: разработка дизайна исследования, критический анализ данных литературы, описание результатов и формулирование выводов исследования;

О.А. Малихова: описание результатов исследования, формулирование выводов исследования;

Л.В. Черкес: сбор данных, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.A. Krylovetskaya, M.V. Makarova: writing article, reviewing publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;

I.G. Komarov: development of study design, critical analysis of literature data, description of results and formulation of study conclusions;

O.A. Malikhova: description of the results of the study, formulation of the conclusions of the study;

L.V. Cherkes: data collection, data acquisition for analysis, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Крыловецкая / M.A. Krylovetskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0868-3948>

М.В. Макарова / M.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0002-5277-7757>

И.Г. Комаров / I.G. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3495-5521>

О.А. Малихова / O.A. Malikhova: <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

Л.В. Черкес / L.V. Cherkes: <https://orcid.org/0000-0002-6943-6457>

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 02.12.2022. Принята к публикации: 05.12.2022.

Article submitted: 02.12.2022. Accepted for publication: 05.12.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-61-70



Метилирование опухолеассоциированных генов при плоскоклеточном раке головы и шеи

С. В. Куревлев¹, Л. В. Цховребова¹, А. В. Агаджанян¹, Т. Х. Фатхудинов¹, К. Б. Гордон^{1,2}, М. М. Азова¹

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

²Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Лейла Вахтанговна Цховребова tskhovrebova-lv@rudn.ru

Введение. Злокачественные новообразования органов головы и шеи представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей различной этиологии, молекулярные механизмы возникновения которых остаются не до конца изученными.

Цель исследования – изучение статуса метилирования промоторной области ряда опухолеассоциированных генов (*RASSF1A*, *RASSF2*, *RASSF5*, *CDO1*, *MEST* и *WIF1*) у больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

Материалы и методы. Количественная оценка уровня метилирования генов проводилась с использованием метода бисульфитной конверсии и метил-чувствительного анализа кривых плавления с высоким разрешением. В исследование были включены 25 пациентов (21 мужчина и 4 женщины) с плоскоклеточным раком головы и шеи.

Результаты. Выявлены достоверные различия в уровнях метилирования ДНК в генах *CDO1* и *WIF1* в опухолевых и нормальных тканях во всех группах и подгруппах пациентов (рак гортани и другие виды рака, ороговевающий и неороговевающий плоскоклеточный рак головы и шеи, первичная и рецидивная опухоли, курящие и некурящие). Также установлено, что уровень метилирования в гене *CDO1* в опухолевой ткани выше в подгруппах пациентов с опухолями Т4 и Т3 по сравнению с пациентами с опухолями Т2.

Заключение. Повышение уровня метилирования генов *CDO1* и *WIF1* и, следовательно, изменение их экспрессии входят в число молекулярных механизмов развития плоскоклеточного рака головы и шеи и могут быть рассмотрены в качестве прогностических и диагностических маркеров данной патологии.

Ключевые слова: метилирование ДНК, опухолеассоциированные гены, плоскоклеточный рак головы и шеи

Для цитирования: Куревлев С. В., Цховребова Л. В., Агаджанян А. В. и др. Метилирование опухолеассоциированных генов при плоскоклеточном раке головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):61–70. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-61-70

Methylation of the tumor associated genes in head and neck squamous cell carcinoma

S. V. Kurevlev¹, L. V. Tskhovrebova¹, A. V. Aghajanyan¹, T. Kh. Fatkhudinov¹, K. B. Gordon^{1,2}, M. M. Azova¹

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

²A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Leila Vakhtangovna Tskhovrebova tskhovrebova-lv@rudn.ru

Introduction. Head and neck cancer is a heterogenous group of malignant tumors of different etiologies, molecular mechanisms of which are still insufficiently studied.

Aim. Investigation of DNA methylation status of some tumor associated genes (*RASSF1A*, *RASSF2*, *RASSF5*, *CDO1*, *MEST* and *WIF1*) in patients with head and neck squamous cell carcinoma.

Materials and methods. The DNA methylation level of normal and tumor tissues was analyzed using bisulfite conversion and methylation-sensitive high-resolution melting in 25 patients (21 men and 4 women) diagnosed with neck squamous cell carcinoma.

Results. There were significant differences in levels of DNA methylation between tumor and normal tissues in the *CDO1* and *WIF1* genes in all groups and subgroups of patients (larynx and other cancers, squamous cell carcinoma keratinizing and non-keratinizing, primary and recurrent tumor, smokers and non-smokers). The methylation level in the *CDO1* gene in tumor tissue was significantly increased in the T4 and T3 stage subgroups compared to T2.

Conclusion. The increased level of methylation of the *CDO1* and *WIF1* genes, as well as changes in their expression are among the molecular mechanisms involved in the neck squamous cell carcinoma development. They can be considered as prognostic and diagnostic markers for this pathology.

Keywords: DNA methylation, tumor-associated genes, head and neck squamous cell carcinoma

For citation: Kurevlev S.V., Tskhovrebova L.V., Aghajanyan A.V. et al. Methylation of the tumor associated genes in head and neck squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(4):61–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-61-70

Введение

В настоящее время значительный интерес для диагностики, прогнозирования и профилактики онкологических заболеваний представляет изучение молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров. Опухоли головы и шеи (ОГШ) – гетерогенная группа злокачественных новообразований разной этиологии, объединенных анатомическим расположением, общими факторами риска, сходными клинической картиной, принципами лечения и прогнозом. Большинство злокачественных ОГШ представлены плоскоклеточным раком. Аденокарциномы встречаются реже и могут развиваться из эпителия слюнных желез, щитовидной железы и придатков кожи. Неэпителиальные новообразования составляют около 18 % от общего числа опухолей данной локализации.

В настоящее время плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) занимает 6-е место среди наиболее распространенных видов рака в мире. В последние годы отмечается рост заболеваемости данной патологией и связанной с ней смертности [1–3]. Плоскоклеточный рак головы и шеи имеет мультифакториальный характер. Показано, что у курильщиков риск развития заболевания в 10 раз выше, чем у некурящих, а курение совместно с частым употреблением алкоголя увеличивают его более чем в 35 раз [4]. К факторам риска также относят воздействие ультрафиолетового и ионизирующего излучений, различных токсичных соединений, ослабление иммунной системы, диету с низким содержанием витаминов А и В, возраст старше 40 лет, мужской пол, некоторые вирусные инфекции. Кроме того, наличие рака головы и шеи в анамнезе увеличивает риски повторно-го возникновения данной патологии в будущем [5–7].

Несмотря на многочисленные исследования, механизмы, лежащие в основе ПРГШ, до сих пор остаются не до конца выясненными. В последние годы появилось много данных, подчеркивающих важную роль эпигенетических факторов в онкогенезе, к числу которых относятся метилирование ДНК, модификация гистонов, ремоделирование хроматина и воздействие некодирующих РНК [8, 9]. Следует отметить, что метилирование ДНК является наиболее изученным эпигенетическим механизмом при ПРГШ. При этом наблюдаются изменения в паттернах метилирования как генома в целом, так и в отдельных генах, что может быть использовано для выявления новых биомаркеров

заболевания [10]. Для исследования можно применять различный биоматериал, включая жидкие биоптаты, что представляет собой неинвазивную альтернативу для раннего выявления рака.

В ряде работ показано гиперметилирование промоторных областей различных генов в образцах слюны, сыворотки и плазмы крови пациентов с ПРГШ [11–13]. Так, С. Zhou исследовал 27 aberrantly метилированных генов с измененной экспрессией и продемонстрировал, что метилирование *FAM135B* является благоприятным независимым прогностическим маркером повышения общей выживаемости пациентов с ПРГШ [14]. В настоящее время гиперметилирование промоторов генов-супрессоров опухолей является наиболее охарактеризованным эпигенетическим событием в канцерогенезе. В работе R. Noorlag и соавт. описан ряд генов, изменение метилирования которых способствует развитию ПРГШ [15].

Цель исследования – изучение статуса метилирования ДНК некоторых опухолеассоциированных генов (*RASSF1A*, *RASSF2*, *RASSF5*, *CDO1*, *MEST*, *WIF1*) у пациентов с ПРГШ. Эти гены играют большую роль в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза, и их нарушение может привести к развитию злокачественных новообразований (табл. 1).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 25 пациентов (21 мужчина и 4 женщины) с ПРГШ, проходившие обследование и лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба и Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена (Москва) – филиалах Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России.

Период наблюдения за пациентами варьировал от 3 до 9 мес. Характеристика больных представлена в табл. 2. Средний возраст мужчин составил 58 лет (30–72 года), женщин – 68 лет (59–81 год). В 20 случаях диагностирован первичный ПРГШ, в 5 – рецидив опухоли после терапии. Плоскоклеточный рак горла был обнаружен у 14 пациентов, верхнечелюстной пазухи – у 7, языка – у 3. У 1 больного наблюдался плоскоклеточный рак ротовой полости. Неороговевающий тип опухоли выявлен в 9 случаях, ороговевающий – в 16. Девять из 25 пациентов были курильщиками.

Таблица 1. Характеристика исследованных генов

Table 1. Characteristic of studied genes

Ген Gene	Локализация (хромосома) Location (chromosome)	Транскрипт Transcript	MIM	Тип гена Gene type	Функция гена Gene function	Сигнальный путь гена Gene pathway
Cysteine dioxygenase type 1 (<i>CDO1, CDO-1</i>)	5q22.3	NM_001323565.2	603943	Белок-кодирующий Protein-coding	Опухолевый супрессор Tumor suppressor	Ингибитор сигнального пути Wnt Inhibits Wnt signaling
Mesoderm specific transcript (<i>MEST, PEG1</i>)	7q32.2	NM_001253900.1	601029	Белок-кодирующий Protein-coding	Опухолеассоциированный Cancer associated	Неизвестно Unclear
Ras association domain family member 1 (<i>RASSF1, 123F2, RDA32, NORE2A, RASSF1A, REH3P21</i>)	3p21.31	NM_001206957.2	605082	Белок-кодирующий Protein-coding	Опухолевый супрессор Tumor suppressor	Проапоптотический путь Pro-apoptotic signaling
Ras association domain family member 2 (<i>RASSF2, RAPL, Maxp1, NORE1, NORE1A, NORE1B, RASSF3</i>)	20p13	NM_182663.4	609492	Белок-кодирующий Protein-coding	Опухолеассоциированный Cancer associated	Проапоптотический путь Pro-apoptotic signaling
Ras association domain family member 5 (<i>RASSF5, RAPL, Maxp1, NORE1, NORE1A, NORE1B, RASSF3</i>)	1q32.1	NM_182663.4	607020	Белок-кодирующий Protein-coding	Опухолевый супрессор Tumor suppressor	Проапоптотический путь Pro-apoptotic signaling
WNT inhibitory factor 1 (<i>WIF1, WIF-1</i>)	12q14.3	NM_007191.5	605186	Белок-кодирующий Protein-coding	Опухолевый супрессор Tumor suppressor	Ингибитор сигнального пути Wnt Inhibits Wnt signaling

Биоматериал. Образцы опухолевой и нормальной тканей от каждого пациента были получены во время хирургического вмешательства и хранились при температуре -20°C .

Выделение ДНК. Выделение ДНК из биоматериала осуществляли на микроколонках (K-SORB, ООО «Синтол», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Анализ метилирования ДНК. Бисульфитную конверсию ДНК проводили с использованием набора EZ DNA Methylation-Lightning kit (Zymo Research, Irvine, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Оценка метилирования промоторных областей исследуемых генов была выполнена методом метил-чувствительного анализа кривых плавления с высоким разрешением (methylation-sensitive high resolution melting, MS-HRM) на базе амплификатора CFX 96 (BioRad, США).

Праймеры для реакции были подобраны с помощью программы Primer Blast (табл. 3). Для проведения двухступенчатой полимеразной цепной реакции использовалась готовая реакционная смесь компании ООО «Синтол» (Россия). Программа амплификации: 95°C –

5 мин; (95°C – 15 с, 60°C – 30 с, 72°C – 45 с) \times 30 циклов; (95°C – 15 с, 50°C – 30 с, 72°C – 45 с) \times 25 циклов [16]. Далее к полученным продуктам был добавлен интеркалирующий краситель EVAGreen (ООО «Синтол», Россия). Каждый образец имел две повторности. Условия для построения кривой плавления: 95°C – 30 с; 60°C – 10 мин, анализ плавления в диапазоне 60 – 90°C с шагом $0,2^{\circ}\text{C}$. Метил-чувствительный анализ кривых плавления с высоким разрешением проводили с использованием программного обеспечения Precision Melt Analysis Software (BioRad, США). Количественный уровень метилирования оценивался по флуоресценции, выраженной в относительных единицах флуоресценции (RFU) [17].

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения R-language. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Результаты анализа уровня метилирования промоторных областей исследуемых генов в общей группе пациентов представлены на рис. 1. В нормальных

Таблица 2. Характеристики пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи
Table 2. Characteristics of patients

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Код по МКБ-10 ICD-10 code	Локализация опухоли Tumor origin	Стадия по классификации TNM TNM classification	Тип опухоли Type of lesion	Морфологическая форма опухоли Histological glade	Курение Smoker
1	М M	62	C32.0	Гортань Larynx	T3N0M0	Первичная Primary	Ороговевающий ПР SCC keratinizing	Нет No
2	М M	50	C02.1	Язык Tongue	T1N0M0	Первичная Primary	Ороговевающий ПР SCC keratinizing	Нет No
3	М M	72	C32.8	Гортань Larynx	T4aN0M0	Первичная Primary	Ороговевающий ПР SCC keratinizing	Да Yes
4	М M	57	C32.8	Гортань Larynx	T3N1M0	Первичная Primary	Ороговевающий ПР SCC keratinizing	Да Yes
5	М M	49	C32.0	Гортань Larynx	T3N1M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Да Yes
6	М M	61	C32.9	Гортань Larynx	T3N0M0	Первичная Primary	Ороговевающий ПР SCC keratinizing	Нет No
7	М M	64	C32.0	Гортань Larynx	T3N0M0	Первичная Primary	Ороговевающий ПР SCC keratinizing	Да Yes
8	М M	52	C02.1	Язык Tongue	T3N1M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
9	М M	30	C03.0	Верхнечелюстная пазуха Maxillary sinus	T4aN0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
10	М M	62	C32.0	Гортань Larynx	T3N0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
11	М M	58	C32.8	Гортань Larynx	T4aN0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
12	Ж F	59	C02.1	Язык Tongue	T2N0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
13	М M	41	C31.0	Верхнечелюстная пазуха Maxillary sinus	T4aN0M0	Рецидив Recurrent	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
14	Ж F	81	C32.8	Гортань Larynx	T4aN2bM0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No

Окончание табл. 2
The end of table 2

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Код по МКБ-10 ICD-10 code	Локализация опухоли Tumor origin	Стадия по классификации TNM TNM classification	Тип опухоли Type of lesion	Морфологическая форма опухоли Histological glade	Курение Smoker
15	М M	69	C32.0	Гортань Larynx	T2N0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Да Yes
16	М M	67	C31.0	Верхнечелюстная пазуха Maxillary sinus	T4aN0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
17	М M	64	C32.8	Гортань Larynx	T3N0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Да Yes
18	М M	61	C31.8	Верхнечелюстная пазуха Maxillary sinus	T4aN0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
19	М M	70	C32.8	Гортань Larynx	T2N0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
20	М M	70	C32.8	Гортань Larynx	T4aN2aM0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Да Yes
21	Ж F	66	C04.1	Ротовая полость Oral cavity	T3N1M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Нет No
22	М M	64	C31.8	Верхнечелюстная пазуха Maxillary sinus	T3N0M0	Рецидив Recurrent	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Да Yes
23	Ж F	66	C02.1	Верхнечелюстная пазуха Maxillary sinus	T3N0M0	Рецидив Recurrent	Ороговевающий ПР SCC keratinizing	Нет No
23	М M	69	C32.8	Гортань Larynx	T3N0M0	Первичная Primary	Неороговевающий ПР SCC non-keratinizing	Да Yes
25	Ж F	37	C03.0	Верхнечелюстная пазуха Maxillary sinus	T4N0M0	Первичная Primary	Ороговевающий ПР SCC keratinizing	Нет No

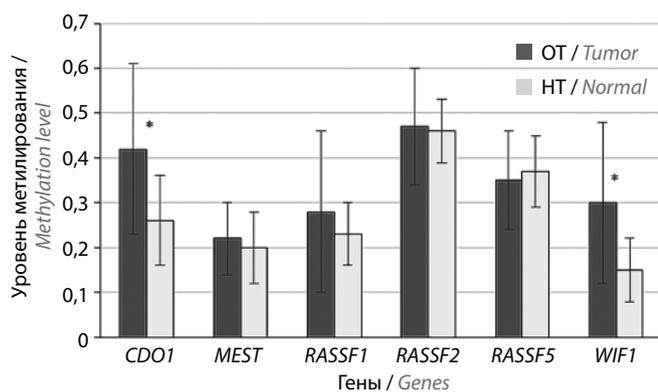
Примечание. М – мужской пол, Ж – женский пол; ПР – плоскоклеточный рак; МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; TNM – Tumor, Nodus and Metastasis.

Note. M – male, F – female; SCC – squamous cell carcinoma; ICD-10 – International Classification of Diseases of the 10th revision; TNM – Tumor, Nodus and Metastasis.

Таблица 3. Праймеры, использованные для оценки метилирования генов

Table 3. Primer sequences used for methylation specific polymerase chain reaction

Ген Gene	Нуклеотидные последовательности прямых праймеров (5' → 3') Forward primer sequence (5' → 3')	Нуклеотидные последовательности обратных праймеров (5' → 3') Reverse primer sequence (5' → 3')	Размер продукта, п. н. Product size (bp)
<i>CDO1</i>	GGGAGGATGA ATTTTATAGATTTG	TAAACTTCCATA ATAACCTACACCTC	396
<i>MEST</i>	ATTAGGGGA AGGGTTGAAATA	CAAATAAACCTT ACCTACAAAACCTC	416
<i>RASSF1</i>	GGGTAAAGGTAT TTTAAAGATAAGAA	ACAACATAAT CCCTAACC	389
<i>RASSF2</i>	GGTGAGGGGAGTTA GTTTATTTTTT	CAACCCCTTAACCT TTTTCAAC	313
<i>RASSF5</i>	AAAGAGGTAGGGT TGAAGGTTTAG	CCTACCTTCACACT TACTAATACAAC	823
<i>WIF1</i>	GAGTGATGTT TTAGGGGT	CCTCAACCA AAACTATTCC	464

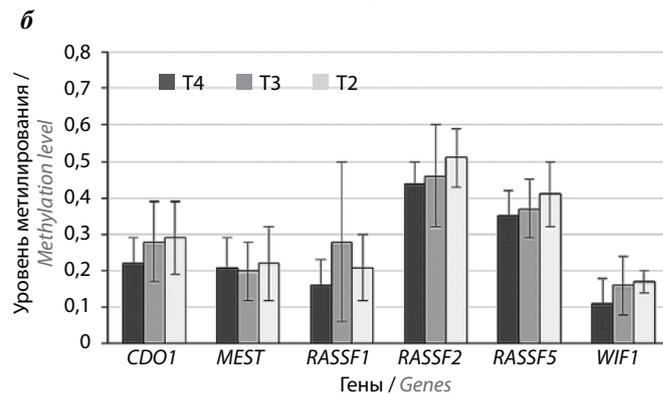
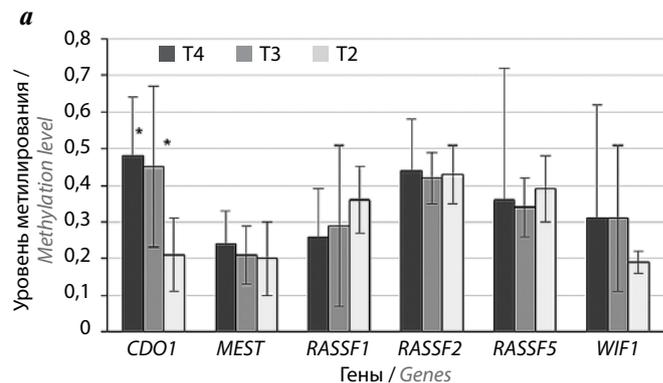


*Достоверные различия между уровнями метилирования генов в опухолевой (OT) и нормальной (HT) тканях ($p < 0,05$) / *Significant differences between tumor and normal tissue ($p < 0,05$)

Рис. 1. Средний уровень метилирования исследуемых генов в опухолевой и нормальной тканях всех пациентов

Fig. 1. Average level of DNA methylation of the studied genes in tumor and normal tissues in all patients

и опухолевых тканях обнаружены достоверные различия уровней метилирования генов *CDO1* ($0,40 \pm 0,19$ и $0,26 \pm 0,10$ соответственно) и *WIF1* ($0,30 \pm 0,18$ и $0,15 \pm 0,07$ соответственно). Для более детального анализа пациенты были разделены на подгруппы. Полученные данные представлены в табл. 4. У больных раком гортани, плоскоклеточным ороговевающим раком, рецидивирующей опухолью и у курильщиков выявлены значимые различия уровней метилирования гена *CDO1* в опухолевой и нормальной тканях. Во всех исследованных подгруппах, за исключением пациентов с плоскоклеточным неороговевающим раком, уровень метилирования гена *WIF1* был достоверно выше в опухолевых тканях. В общей группе больных и в подгруп-



*Достоверное различие между уровнем метилирования опухолевой и нормальной ткани ($p < 0,05$) / *Significant differences between tumor and normal tissues ($p < 0,05$)

Рис. 2. Средний уровень метилирования ДНК в опухолевой (а) и нормальной (б) тканях пациентов с различными стадиями по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM)

Fig. 2. Average level of DNA methylation in tumor (a) and normal (b) tissues in patients with different Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) classification

пах достоверных различий в уровнях метилирования генов *MEST*, *RASSF1*, *RASSF2* и *RASSF5* не наблюдалось.

Таблица 4. Средний уровень метилирования ДНК в опухолевой и нормальной тканях пациентов разных подгрупп, M ± m (разброс)
 Table 4. Average level of DNA methylation in tumor and normal tissue of patients of different subgroups

Ген Gene	Образцы ДНК DNA samples	Рак гортани (n = 14) Larynx cancer (n = 14)	Рак другой локализации (n = 11) Other cancers (n = 11)	Ороговевающий ПР (n = 9) SCC keratinizing (n = 9)	Неороговевающий ПР (n = 16) SCC non-keratinizing (n = 16)	Первичный рак (n = 20) Primary cancer (n = 20)	Рецидив рака (n = 5) Cancer recurrence (n = 5)	Курящие (n = 9) Smokers (n = 9)	Некурящие (n = 16) Non-smokers (n = 16)
CDO1	ОТ T	0,39 ± 0,18 ^a (0,06÷0,76)	0,46 ± 0,21 (0,07÷0,71)	0,44 ± 0,17 ^a (0,17÷0,66)	0,42 ± 0,22 (0,06÷0,76)	0,40 ± 0,19 (0,06÷0,71)	0,53 ± 0,22 ^a (0,26÷0,76)	0,51 ± 0,19 ^{a,b} (0,19÷0,76)	0,38 ± 0,19 (0,06÷0,71)
	НТ N	0,22 ± 0,08 (0,11÷0,37)	0,30 ± 0,10 (0,14÷0,53)	0,26 ± 0,08 (0,11÷0,38)	0,26 ± 0,11 (0,14÷0,53)	0,25 ± 0,10 (0,11÷0,53)	0,28 ± 0,08 (0,17÷0,38)	0,25 ± 0,08 (0,11÷0,37)	0,26 ± 0,10 (0,14÷0,53)
MEST	ОТ T	0,19 ± 0,07 (0,09÷0,31)	0,24 ± 0,08 (0,12÷0,34)	0,18 ± 0,08 (0,10÷0,31)	0,23 ± 0,07 (0,09÷0,34)	0,21 ± 0,08 (0,09÷0,34)	0,24 ± 0,06 (0,15÷0,30)	0,19 ± 0,07 (0,10÷0,30)	0,23 ± 0,08 (0,09÷0,34)
	НТ N	0,18 ± 0,08 (0,07÷0,28)	0,23 ± 0,08 (0,02÷0,31)	0,20 ± 0,08 (0,07÷0,30)	0,21 ± 0,08 (0,02÷0,31)	0,20 ± 0,08 (0,02÷0,31)	0,22 ± 0,06 (0,13÷0,29)	0,17 ± 0,07 (0,07÷0,27)	0,22 ± 0,08 (0,02÷0,31)
RASSF1	ОТ T	0,26 ± 0,20 (0÷0,58)	0,30 ± 0,15 (0,13÷0,59)	0,27 ± 0,23 (0,04÷0,59)	0,29 ± 0,16 (0÷0,54)	0,26 ± 0,18 (0÷0,58)	0,37 ± 0,18 (0,23÷0,59)	0,25 ± 0,22 (0÷0,58)	0,27 ± 0,16 (0,03÷0,59)
	НТ N	0,21 ± 0,07 (0,07÷0,33)	0,31 ± 0,17 (0,10÷0,63)	0,20 ± 0,18 (0,07÷0,33)	0,24 ± 0,17 (0,08÷0,63)	0,20 ± 0,17 (0,07÷0,33)	0,28 ± 0,14 (0,12÷0,51)	0,24 ± 0,21 (0,07÷0,51)	0,23 ± 0,15 (0,10÷0,63)
RASSF2	ОТ T	0,39 ± 0,16 (0÷0,56)	0,47 ± 0,06 (0,36÷0,56)	0,44 ± 0,05 (0,34÷0,49)	0,42 ± 0,16 (0÷0,56)	0,41 ± 0,14 (0÷0,56)	0,49 ± 0,04 (0,47÷0,56)	0,44 ± 0,04 (0,39÷0,49)	0,42 ± 0,16 (0÷0,56)
	НТ N	0,44 ± 0,06 (0,34 ± 0,55)	0,48 ± 0,08 (0,32÷0,57)	0,45 ± 0,06 (0,38÷0,57)	0,46 ± 0,08 (0,32÷0,57)	0,45 ± 0,07 (0,32÷0,57)	0,49 ± 0,07 (0,49÷0,57)	0,44 ± 0,07 (0,34÷0,55)	0,47 ± 0,07 (0,32÷0,57)
RASSF5	ОТ T	0,31 ± 0,13 (0÷0,46)	0,40 ± 0,05 (0,29÷0,45)	0,34 ± 0,07 (0,22÷0,45)	0,36 ± 0,13 (0÷0,46)	0,33 ± 0,12 (0÷0,45)	0,42 ± 0,03 (0,39÷0,46)	0,33 ± 0,09 (0,16÷0,43)	0,36 ± 0,12 (0÷0,46)
	НТ N	0,35 ± 0,17 (0,23÷0,47)	0,39 ± 0,08 (0,23÷0,47)	0,35 ± 0,07 (0,28÷0,46)	0,39 ± 0,08 (0,23÷0,47)	0,36 ± 0,08 (0,23÷0,47)	0,43 ± 0,04 (0,36÷0,46)	0,32 ± 0,08 (0,23÷0,46)	0,38 ± 0,07 (0,23÷0,47)
WIF1	ОТ T	0,26 ± 0,18 ^a (0,07÷0,58)	0,34 ± 0,17 ^a (0,09÷0,56)	0,41 ± 0,19 ^{a,b} (0,08÷0,58)	0,23 ± 0,14 (0,07÷0,56)	0,29 ± 0,18 ^a (0,07÷0,58)	0,32 ± 0,20 ^a (0,09÷0,56)	0,35 ± 0,12 ^a (0,08÷0,58)	0,29 ± 0,17 ^a (0,07÷0,58)
	НТ N	0,14 ± 0,05 (0,04÷0,22)	0,16 ± 0,10 (0÷0,27)	0,15 ± 0,09 (0,01÷0,27)	0,14 ± 0,07 (0÷0,26)	0,14 ± 0,08 (0÷0,27)	0,18 ± 0,07 (0,08÷0,26)	0,14 ± 0,07 (0,04÷0,26)	0,15 ± 0,08 (0÷0,27)

^a Достоверные различия между опухолевой и нормальной тканями (p < 0,05). ^b Достоверные различия между подгруппами пациентов (p < 0,05).

Примечание. ОТ — опухолевая ткань; НТ — нормальная ткань; ПР — плоскоклеточный рак.

^a Significant differences between tumor and normal tissues (p < 0.05). ^b Significant differences between tumor and normal tissues in subgroups (p < 0.05).

Note. T — tumor, N — normal; SCC — squamous cell carcinoma.

При сравнении подгрупп в нормальной ткани различий не обнаружено, в то время как в опухолевой ткани курящих пациентов метилирование промоторной области гена *CDO1* было значимо выше, чем у некурящих, а метилирование гена *WIF1* оказалось выше у больных с ороговевающим плоскоклеточным раком по сравнению с пациентами с неороговевающим плоскоклеточным раком.

Средний уровень метилирования ДНК в опухолевых и нормальных тканях у пациентов, разделенных на подгруппы в зависимости от стадий заболевания по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM), представлен на рис. 2. Опухоль стадии T4 выявлена у 9 больных, T3 – у 12, T2 – у 3. У 1 пациента было заболевание стадии T1N0M0; уровни метилирования в генах *CDO1*, *MEST*, *RASSF1*, *RASSF2*, *RASSF5* и *WIF1* в опухолевой ткани составили 0,36; 0,13; 0,13; 0,39; 0,41 и 0,40 соответственно, в нормальной ткани – 0,29; 0,23; 0,24; 0,51; 0,41 и 0,17 соответственно. Уровень метилирования ДНК гена *CDO1* в опухолевой ткани был достоверно выше в подгруппах пациентов с опухолью T4 и T3 ($0,48 \pm 0,16$ и $0,45 \pm 0,22$ соответственно) по сравнению с опухолью T2 ($0,21 \pm 0,13$). По уровням метилирования остальных генов в анализируемых подгруппах значимых различий выявлено не было.

Обсуждение

Согласно данным литературы последнего десятилетия, наряду с мутациями не меньшее значение в процессе канцерогенеза имеют эпигенетические нарушения в клетках опухолевых тканей при различных видах онкопатологии. Эпигенетические изменения могут быть определены на ранних стадиях заболевания и использованы для ранней диагностики опухолей и прогноза онкологических заболеваний. Метилирование ДНК обратимо за счет фармакологического ингибирования ДНК-метилтрансферазы и может быть молекулярной мишенью для терапии рака. Полученные нами результаты по генам *CDO1*, *WIF-1*, *RASSF1a*, *RASSF2*, *RASSF5* и *MEST* вносят вклад в изучение особенностей эпигенетического профиля опухолевых тканей при ПРГШ.

Мутации в генах, кодирующих белки в пути Wnt (Wingless / Int1), редки при раке головы и шеи, в связи с чем этот путь не считается значимым для данной патологии [18]. Однако недавние исследования показывают, что гиперактивация пути Wnt может быть результатом другого механизма, который основан на aberrантном гиперметилировании негативных регуляторов. Во многих работах продемонстрировано повышение уровня метилирования промотора и, соответственно, подавление гена *CDO1* в различных опухолевых клетках [19, 20]. Метилирование промоторной области гена *CDO1* достоверно коррелирует с прогрессированием опухоли при первичном раке молочной железы и может быть использовано в качестве важного про-

гностического показателя [21]. Также оно ассоциировано с неблагоприятным прогнозом для пациентов с раком предстательной железы [22]. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, поскольку уровень метилирования промотора гена *CDO1* в опухолевой ткани достоверно выше, чем в нормальной ткани, как в общей группе пациентов с ПРГШ, так и в различных подгруппах. Более того, выявлены значимые различия по данному показателю между курильщиками и некурящими.

Гиперметилирование промоторной области гена *WIF-1* (ингибирующий фактор Wnt-1) часто встречается при немелкоклеточном раке легкого, хотя возраст, пол и статус курения пациентов не коррелируют со статусом метилирования [23]. Показано, что нарушение регуляции передачи сигналов Wnt может также являться одной из причин развития рака головы и шеи. Метилирование гена *WIF-1*, выступающего одним из антагонистов этого пути, часто связывают с развитием данной патологии [24]. Сообщалось, что промотор гена метилирован у 18 % пациентов с плоскоклеточной карциномой полости рта [25] и у 35 % – с карциномой языка [26]. Мы выявили достоверные различия между средними уровнями метилирования промотора *WIF-1* в опухолевых и нормальных тканях как в общей группе пациентов, так и в подгруппах. Следует отметить, что по данному показателю наблюдались значительные различия в опухолевой ткани в подгруппах пациентов с ороговевающим и неороговевающим ПРГШ.

Семейство генов *RASSF* кодирует белки, содержащие домены, ассоциированные с Ras и подавляющие их активность. Недавние исследования показывают, что, помимо мутаций в генах *RAS*, значительную роль в развитии опухолей может играть инактивация негативных эффекторов Ras [27]. Обнаружено, что передача сигналов Ras часто активируется при плоскоклеточной карциноме полости рта, при этом наблюдается подавление *RASSF2* метилированием [28]. Кроме того, было показано, что экспрессия гена подавляется и при других видах онкопатологии, включая колоректальный рак, рак желудка, легких и носоглотки [29]. *RASSF1a* был идентифицирован как опухолевый супрессор, способный индуцировать апоптоз в опухолевых клетках. Метилирование его промоторной области является установленным эпигенетическим событием при многих типах рака, включая рак головы и шеи [30, 31].

Ген *MEST* относится к категории импринтированных генов [32]. Была выявлена ассоциация потери импринтинга этого гена с некоторыми типами рака. Также обнаружено, что уровни метилирования гена *MEST* значительно выше в большинстве опухолей первичной гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с неопухолевыми тканевыми аналогами [33, 34].

Несмотря на результаты ряда работ, указывающие на ассоциацию метилирования генов *RASSF* и *MEST*

с онкологическими заболеваниями, в нашем исследовании мы не обнаружили существенных различий в средних уровнях метилирования между нормальными и опухолевыми тканями для генов *MEST*, *RASSF1*, *RASSF2*, *RASSF5*. Возможно, следует повторить исследование в выборке большего объема и / или стратифицировать пациентов по иным критериям.

Заключение

На основании полученных данных можно заключить, что повышение уровня метилирования генов *CDO1* и *WIFI* и, следовательно, изменение их экспрессии выступают молекулярными механизмами, способствующими развитию ПРГШ, и могут быть рассмотрены в качестве прогностических и диагностических маркеров данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Demokan S., Dalay N. Role of DNA methylation in head and neck cancer. *Clin Epigenet* 2011;2:123–50. DOI: 10.1007/s13148-011-0045-3
- Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: 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, 2018. 250 p. (In Russ.).
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7. DOI: 10.3322/caac.21708
- Marcu L.G., Yeoh E. A review of risk factors and genetic alterations in head and neck carcinogenesis and implications for current and future approaches to treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(10):1303–14. DOI: 10.1007/s00432-009-0648-7
- World Health Organization. World health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9241562072>.
- World Health Organization. WHO global report on trends in tobacco smoking 2000–2025, 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-global-report-on-trends-in-prevalence-of-tobacco-use-2000-2025-third-edition>.
- Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available at: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bubbles?type=0&sexes=1_2&mode=population&group_populations=0&multiple_populations=1&multiple_cancers=1&cancers=39&populations=903_904_905_908_909_935&pc=cat_ca20v1.5_ca23v-1.5&group_cancers=1.
- Gupta Sh., Kumar P., Maini J. et al. Epigenetic biomarkers in head and neck cancer. *J Cancer Genetics Biomark* 2018. DOI: 10.14302/issn.2572-3030.jcgb-18-2428. Available at: https://www.researchgate.net/publication/329389358_Epigenetic_Biomarkers_in_Head_and_Neck_Cancer.
- Castilho R.M., Squarize C.H., Almeida L.O. Epigenetic modifications and head and neck cancer: Implications for tumor progression and resistance to therapy. *Int J Mol Sci* 2017;18(7):1506. DOI: 10.3390/ijms18071506
- Ovchinnikov D.A., Cooper M.A., Pandit P. et al. Tumor-suppressor gene promoter hypermethylation in saliva of head and neck cancer patients. *Transl Oncol* 2012;5(5):321–6. DOI: 10.1593/tlo.12232
- Liyanage C., Wathupola A., Muraleetharan S. et al. Promoter hypermethylation of tumorsuppressor genes *p16INK4a*, *RASSF1A*, *TIMP3*, and *PCQAP/MED15* in salivary DNA as a quadruple biomarker panel for early detection of oral and oropharyngeal cancers. *Biomolecules* 2019;9(4):148. DOI: 10.3390/biom9040148
- Righini C.A., de Fraipont F., Timsit J.F. et al. Tumor-specific methylation in saliva: a promising biomarker for early detection of head and neck cancer recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1179–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2027
- Arantes L.M.R.B., De Carvalho A.C., Melendez M.E., Carvalho A.L. Serum, plasma and saliva biomarkers for head and neck cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18(1):85–112. DOI: 10.1080/14737159.2017.1404906
- Zhou C., Ye M., Ni S. et al. DNA methylation biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma. *Epigenetics* 2018;13(4):398–409. DOI: 10.1080/15592294.2018.1465790
- Noorlag R., van Kempen P.M.W., Moelans C.B. et al. Promoter hypermethylation using 24-gene array in early head and neck cancer better outcome in oral than in oropharyngeal cancer. *Epigenetics* 2014;9(9):1220–7. DOI: 10.4161/epi.29785
- Красный А.М., Куревлев С.В., Садекова А.А. и др. Профиль метилирования генов первичной опухоли у больных люминальным HER2-негативным раком молочной железы при метастазировании в регионарные лимфатические узлы. *Биомедицинская химия* 2021;67(1):88–94. Krasny A.M., Kurevlev S.V., Sadekova A.A. et al. The profile of methylation of primary tumor genes in patients with luminal HER2-negative breast cancer with metastasis to regional lymph nodes. *Biomedicinskaya himiya = Biomedical Chemistry* 2021;67(1):88–94. (In Russ.).
- Słomka M., Sobalska-Kwapis M., Wachulec M. et al. High resolution melting (HRM) for high-throughput genotyping – limitations and caveats in practical case studies. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2316. DOI: 10.3390/ijms18112316
- Yeh K.T., Chang J.G., Lin T.H. et al. Correlation between protein expression and epigenetic and mutation changes of Wnt pathway-related genes in oral cancer. *Int J Oncol* 2003;23(4):1001–7. DOI: 10.3892/ijo.23.4.1001
- Brait M., Ling Sh., J. Nagpal K. et al. Cysteine dioxygenase 1 is a tumor suppressor gene silenced by promoter methylation in multiple human cancers. *PLoS One* 2012;7(9):e44951. DOI: 10.1371/journal.pone.0044951
- Sjblom T., Jones S., Wood L.D. et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006;314(5797):268–74. DOI: 10.1126/science.1133427
- Minatani N., Waraya M., Yamashita K. et al. Prognostic significance of promoter DNA hypermethylation of cysteine dioxygenase 1 (CDO1) gene in primary breast cancer. *PLoS One* 2016;11(1):e0144862. DOI: 10.1371/journal.pone.0144862
- Meller S., Zipfel L., Gevensleben H. et al. CDO1 promoter methylation is associated with gene silencing and is a prognostic biomarker for biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients. *Epigenetics* 2016;11(12):871–80. DOI: 10.1080/15592294.2016.1241931
- Yang T.-M., Leu S.-W., Li J.-M. et al. WIF-1 promoter region hypermethylation as an adjuvant diagnostic marker for non-small cell lung cancer-related malignant pleural effusions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(7):919–24. DOI: 10.1007/s00432-008-0527-7
- Paluszczak J., Sarbak J., Kostrzewska-Poczekaj M. et al. The negative regulators of Wnt pathway – DACH1, DKK1, and WIF1 are methylated in oral and oropharyngeal cancer and WIF1

- methylation predicts shorter survival. *Tumor Biol* 2015;36(4):2855–61. DOI: 10.1007/s13277-014-2913
25. Pannone G.B.P., Santoro A., Franco R. et al. WNT pathway in oral cancer: epigenetic inactivation of WNT-inhibitors. *Oncol Rep* 2010;24(4):1035–41. DOI: 10.3892/or.2010.1035
26. Supic G., Kozomara R., Jovic N. et al. Hypermethylation of RUNX3 but not WIF1 gene and its association with stage and nodal status of tongue cancers. *Oral Dis* 2011;17(8):794–800. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2011.01838
27. Takashi I., Minoru T., Suzuki H. et al. Epigenetic inactivation of RASSF2 in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99(5):958–66. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00769
28. Ogi K., Toyota M., Ohe-Toyota M. et al. Aberrant methylation of multiple genes and clinicopathological features in oral squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002;8(10):3164–71.
29. Zhang Z., Van Sun D., Do N. et al. Inactivation of RASSF2A by promoter methylation correlates with lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2007;120:32–8. DOI: 10.1002/ijc.22185
30. Lo K.W., Kwong J., Hui A.B. et al. High frequency of promoter hypermethylation of RASSF1A in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2001;61(10):3877–81. DOI: 10.1080/00313020500058623
31. Strzelczyk J.K., Krakowczyk Ł., Owczarek A.J. Methylation status of *SFRP1*, *SFRP2*, *RASSF1A*, *RARβ* and *DAPK1* genes in patients with oral squamous cell carcinoma. *Arc Oral Biol* 2019;98:265–72. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.12.001
32. Kerjean A., Dupont J.M., Vasseur C. et al. Establishment of the paternal methylation imprint of the human H19 and MEST/PEG1 genes during spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 2000 ;9(14):2183–7. DOI: 10.1093/hmg/9.14.2183
33. Boot A., Oosting J., de Miranda N. et al. Imprinted survival genes preclude loss of heterozygosity of chromosome 7 in cancer cells. *J Pathol* 2016;240(1):72–83. DOI: 10.1002/path.4756
34. Dohi O., Yasui K., Gen Y. et al. Epigenetic silencing of miR-335 and its host gene MEST in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2013;42(2):411–8. DOI: 10.3892/ijo.2012.1724

Вклад авторов

С.В. Куревлев: молекулярно-генетические исследования, разработка дизайна исследования;

Л.В. Цховребова: обработка материала, написание текста статьи, анализ публикаций по теме статьи;

А.В. Агаджанян: написание текста статьи, анализ публикаций по теме статьи, статистическая обработка полученных данных;

Т.Х. Фатхудинов: научное консультирование;

К.Б. Гордон: забор биоматериала; анализ клинических данных;

М.М. Азова: научное руководство исследованием.

Authors' contribution

S.V. Kurevlev: molecular genetic research, development of research design;

L.V. Tskhovrebova: processing of the material, article writing, analysis of publications on the topic of the article;

A.V. Aghajanyan: writing the text of the article, analysis of publications on the topic of the article, statistical processing of the data obtained;

T.H. Fatkhutdinov: scientific consulting;

K.B. Gordon: biomaterial sampling; analysis of clinical data;

M.M. Azova: scientific management of research.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.В. Цховребова / L.V. Tskhovrebova: <https://orcid.org/0000-0003-4685-5007>

А.В. Агаджанян / A.V. Aghajanyan: <https://orcid.org/0000-0003-0129-1156>

К.Б. Гордон / K.B. Gordon: <https://orcid.org/0000-0002-3146-5615>

Т.Х. Фатхудинов / T.H. Fatkhutdinov: <https://orcid.org/0000-0002-6498-5764>

М.М. Азова / M.M. Azova: <https://orcid.org/0000-0002-7290-1196>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение от 7.10.2021 № 075-15-2021-1356; внутренний номер соглашения 15.СИН.21.0011; идентификатор RF 0951.61321X0012).

Funding. The study was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia (Agreement No. 075-15-2021-1356 dated 7.10.2021; internal agreement number 15.SIN.21.0011; identifier RF 0951.61321X0012).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (протокол № 634 от 17.11.2021).

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 the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 634 of 17.11.2021).

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

Статья поступила: 07.11.2022. **Принята к публикации:** 10.12.2022.

Article submitted: 07.11.2022. **Accepted for publication:** 10.12.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-71-80



Ретроспективное сопоставление индивидуальных факторов риска развития рецидива после гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита

Е. В. Рябченко

Межтерриториальный центр эндокринной хирургии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; Россия, 350012 Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2

Контакты: Евгений Викторович Рябченко rev7512@mail.ru

Введение. Папиллярная карцинома щитовидной железы является наиболее распространенным подтипом рака щитовидной железы: на ее долю приходится более 95 % случаев. Зачастую данная патология возникает на фоне аутоиммунного тиреоидита (тиреоидита Хашимото), который служит главной причиной гипотиреоза в разных регионах, богатых йодом. Папиллярная карцинома щитовидной железы характеризуется хорошим прогнозом, хотя у некоторых пациентов развивается рецидив заболевания, который зависит от объема оперативного вмешательства.

Цель исследования – сравнить клинические исходы и осложнения после гемитиреоидэктомии (ГЭ) и тиреоидэктомии (ТЭ) у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании участвовал 2031 пациент с папиллярной карциномой щитовидной железы. С учетом индивидуальных факторов риска из группы ГЭ были исключены 67 больных, а из группы ТЭ – 588 больных. В каждую группу вошли 688 пациентов, данные которых были сопоставлены. Учитывались такие индивидуальные факторы, как возраст, пол, размер первичной опухоли, экстратиреоидная инвазия, мультифокальная форма опухоли и метастазирование в шейные лимфатические узлы.

Результаты. В течение 10-летнего наблюдения у 26 (3,8 %) пациентов группы ГЭ и 11 (1,6 %) группы ТЭ отмечен рецидив. Относительный риск его развития был достоверно меньше после ТЭ, чем после ГЭ (отношение рисков (ОР) 0,41; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,81; $p = 0,01$). В группе ГЭ большинство рецидивов наблюдалось в контралатеральной доле щитовидной железы (84,6 %). В группе ТЭ у всех пациентов отсутствовал рецидив. Достоверных различий между группами после исключения рецидива в контралатеральной доле щитовидной железы не выявлено (ОР 2,75; 95 % ДИ 0,08–8,79; $p = 0,08$). Пациентов с транзиторным и перманентным гипопаратиреозом в группе ТЭ оказалось достоверно больше, чем в группе ГЭ ($p < 0,001$).

Заключение. Проведение ГЭ целесообразно для большинства пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы, если по результатам предоперационного исследования отсутствует экстратиреоидная инвазия в окружающие ткани. Для больных, которым выполнена ГЭ, важны предоперационные и послеоперационные диагностические исследования, поскольку большая часть рецидивов возникает в контралатеральной доле щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, аутоиммунный тиреоидит, гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия

Для цитирования: Рябченко Е. В. Ретроспективное сопоставление индивидуальных факторов риска гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):71–80. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-71-80

Retrospective comparison of individual risk factors of recurrence after hemithyroidectomy and thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma secondary to autoimmune thyroiditis

E. V. Ryabchenko

Interterritorial Center for Endocrine Surgery, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2 Krasnye Partizan St., Krasnodar 350012, Russia

Contacts: Evgeny Viktorovich Ryabchenko rev7512@mail.ru

Introduction. Papillary thyroid carcinoma is the most common subtype of thyroid cancer as it comprises 95 % of cases. Frequently, this pathology develops in the presence of autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) which is the main cause of hypothyroidism in various rich in iodine regions. Papillary thyroid carcinoma is characterized by good prognosis, however some patients experience recurrence which depends on the volume of surgical intervention.

Aim. To compare clinical outcomes and complications after hemithyroidectomy (HE) and thyroidectomy (TE) in patients with papillary thyroid carcinoma secondary to autoimmune thyroiditis.

Materials and methods. The retrospective study included 2031 patients with papillary thyroid carcinoma. Considering individual risk factors, 67 patients were excluded from the HE group, and 588 patients were excluded from the TE group. Each group included 688 patients for whom data were matched. Such individual factors as age, sex, primary tumor size, extrathyroidal invasion, multifocal tumor and cervical lymph node metastasis were taken into account.

Results. During 10-year follow-up, recurrence was diagnosed in 26 (3.8 %) patients of the HE group and 11 (1.6 %) patients of the TE group. Relative risk of recurrence was significantly lower after TE than after HE (risk ratio (RR) 0.41; 95 % confidence interval (CI) 0.21–0.81; $p = 0.01$). In the HE group, for the majority of patients recurrence was observed in the contralateral lobe of the thyroid (84.6 %). In the TE group, there were no recurrences in all patients. There were no significant differences between the groups after exclusion of recurrence in the contralateral thyroid lobe (RR 2.75; 95 % CI 0.08–8.79; $p = 0.08$). In the TE group, the number of patients with transient and permanent hypothyroidism in the TE group was significantly higher than in the HE group ($p < 0.001$).

Conclusion. Hemithyroidectomy is appropriate for the majority of patients with papillary thyroid carcinoma in the absence of extrathyroidal invasion in the neighboring tissues per preoperative examination. For patients after HE, preoperative and postoperative diagnostic examinations are important as most recurrences develop in the contralateral thyroid lobe.

Keywords: thyroid gland, papillary cancer, autoimmune thyroiditis, hemithyroidectomy, thyroidectomy

For citation: Ryabchenko E.V. Retrospective comparison of individual risk factors hemithyroidectomy and thyroidectomy in patients with papillary carcinoma of the thyroid gland in combination with autoimmune thyroiditis. *Opukholi i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):71–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-71-80

Введение

В последнее время наблюдается рост заболеваемости раком щитовидной железы во всем мире. Преимущественно это связано с увеличением частоты случаев папиллярной карциномы щитовидной железы (ПКЩЖ) [1–4].

Папиллярная карцинома щитовидной железы – это опухоль, диаметр которой < 1 см. Данная патология характеризуется длительным периодом развития, замедленным течением и хорошим прогнозом [5–8]. Рецидив заболевания после лечения составляет менее 1 %, местный рецидив – 2–4 %, а отдаленный рецидив – 1–2 % [5–8]. К прогностическим факторам рецидива у пациентов с ПКЩЖ относят возраст, большой размер первичной опухоли ($> 0,5$ см), наличие экстра-тиреоидной инвазии (ЭИ), метастазов в шейные лимфатические узлы (ЛУ) и мультифокальную форму опухоли [5, 6, 9–14].

В связи с благоприятным прогнозом ПКЩЖ предложена консервативная стратегия оценки и лечения данной патологии [15–19]. В рекомендациях Американской тиреологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) отмечено, что ПКЩЖ имеет низкий риск рецидива [20]. В исследовании Y. Ito, в которое вошли 1235 пациентов с ПКЩЖ, в ходе 5-летнего наблюдения у 5 % больных выявлено увеличение размеров опухоли, у 1,5 % – развитие метастазов в ЛУ [17]. В рекомендациях ATA указано, что при размере

образования < 1 см, отсутствии ЭИ и четких показаний для удаления контралатеральной доли щитовидной железы методом выбора считается гемитиреоидэктомия (ГЭ) [20]. Ретроспективное исследование продемонстрировало, что тиреоидэктомия (ТЭ) значительно снижает риск развития региональных рецидивов у пациентов с ПКЩЖ ($p < 0,001$), но не риск возникновения рецидива в контралатеральной доле щитовидной железы ($p = 0,6$) [6]. Однако у больных, которым выполнены ГЭ и ТЭ, наблюдались значительные различия в исходных клинико-патологических характеристиках, таких как возраст, пол, размер первичной опухоли, наличие ЭИ, мультифокальных опухолей и метастазов в ЛУ [6].

Насколько нам известно, ни в одном исследовании не проводилось сравнение результатов ГЭ и ТЭ у пациентов с ПКЩЖ, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ), с аналогичными исходными клиническими и патологическими факторами риска развития рецидива. В данной работе были сопоставлены клинические исходы и хирургические осложнения у больных с ПКЩЖ в зависимости от объема хирургического вмешательства с учетом индивидуальных факторов риска. Для контроля мы применили метод сравнения «один к одному».

Цель исследования – сравнить клинические исходы и осложнения после ГЭ и ТЭ у пациентов с ПКЩЖ, возникшей на фоне АИТ.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование включало 2031 пациента с ПКЩЖ, возникшего на фоне АИТ, которым с 2011 по 2021 г. в отделении эндокринной хирургии Межтерриториального эндокринологического центра Краснодара выполнена операция на щитовидной железе. Были исключены 99 больных с латеральными шейными метастазами в ЛУ (N1b) и 4 – с отдаленным метастазированием при установлении первоначального диагноза. Гемитиреоидэктомия выполнена 755 (32 %) пациентам, ТЭ – 1276 (63 %) (табл. 1). Мы включали в ретроспективное исследование пациентов после ТЭ (63 %) с 2011 г. Из них 87 % больным проведена абляция остатков ткани щитовидной железы со средней дозой 2,8 ГБк (1,1–5,6 ГБк). При анализе данных учитывались такие факторы риска, как возраст, пол, размер первичной опухоли, наличие ЭИ, мультифокальная форма опухоли и метастазирование в VI зону клетчатки шеи (pN1a). Первичные опухоли менее 0,2 см при сравнении считались одинаковыми по размеру. В результате сопоставления индивидуальных факторов риска 688 пациентов были разделены на группы ГЭ и ТЭ.

Проведено сравнение клинических исходов 1376 пациентов с ПКЩЖ в зависимости от объема хирургического вмешательства.

Всем пациентам проводили плановое предоперационное ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи. Если в контралатеральной доле щитовидной железы диагностировались подозрительные узлы, то перед операцией выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию с последующей цитологической оценкой. Объем хирургического вмешательства определялся в зависимости от предпочтений пациента и решения хирурга во время операции. Плановая профилактическая ипсилатеральная лимфаденэктомия центральной зоны ЛУ проводилась после ГЭ, профилактическая ипсилатеральная или двусторонняя лимфаденэктомия – после ТЭ. Боковую шейную лимфодиссекцию с последующим назначением радиоiodтерапии в послеоперационном периоде выполняли в том случае, если метастатическое поражение ЛУ было подтверждено до операции или обнаружено во время нее. Пациентам назначали левотироксин для супрессии тиреотропного гормона (ТТГ). В группе после ГЭ 262 (35 %) больных принимали этот

Таблица 1. Исходные клиничко-патологические характеристики пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы в зависимости от объема хирургического вмешательства

Table 1. Baseline clinical and pathological characteristics of patients with papillary thyroid carcinoma depending on the volume of surgical intervention

Показатель Parameter	После ГЭ и ТЭ After HE and TE			После индивидуального анализа данных пациентов групп ГЭ и ТЭ After individual analysis of patient data in the HE and TE groups	
	ГЭ (n = 755) HE (n = 755)	ТЭ (n = 1276) TE (n = 1276)	p	ГЭ (n = 688) HE (n = 688)	ТЭ (n = 688) TE (n = 688)
Возраст: Age:					
средний, n (диапазон) mean, n (range)	47 (40–53)	50 (42–56)	<0,001	47 (41–54)	47 (41–54)
≥45 лет, n (%) ≥45 years, n (%)	423 (55)	855 (67)	<0,001	405 (59)	415 (60)
Женский пол, n (%) Female sex, n (%)	672 (89)	1118 (88)	0,387	628 (91)	628 (91)
Размер первичной опухоли: Primary tumor size:					
средний, см (диапазон) mean, cm (range)	0,6 (0,5–0,8)	0,7 (0,5–0,8)	<0,001	0,6 (0,5–0,8)	0,6 (0,5–0,8)
>0,5 см, n (%) >0.5 cm, n (%)	451 (60)	885 (69)	<0,001	415 (60)	435 (63)
Экстратиреоидная инвазия опухоли, n (%) Extrathyroidal tumor invasion, n (%)	274 (36)	621 (49)	<0,001	261 (38)	261 (38)
Мультифокальная форма опухоли, n (%) Multifocal tumor, n (%)	79 (10)	309 (24)	<0,001	69 (10)	69 (10)
Метастазы в лимфатические узлы шеи, n (%) Metastases in the cervical lymph nodes, n (%)	212 (28)	403 (32)	0,107	178 (26)	178 (26)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ГЭ – гемитиреоидэктомия; ТЭ – тиреоидэктомия.

Note. Here and in Table 2: HE – hemithyroidectomy; TE – thyroidectomy.

препарат для подавления ТТГ, 70 (9 %) – с заместительной целью. После операции все пациенты регулярно наблюдались. Каждые 6–12 мес в течение не менее 2 лет после операции у них определяли уровень сывороточного тиреоглобулина (ТГ) и антител к ТГ (АТ-ТГ). Ультразвуковое исследование шеи выполняли в течение первых 6–12 мес после начальной терапии и затем повторяли с интервалом от 12 до 24 мес. Для выявления рецидива или отдаленного метастазирования некоторым пациентам были проведены дополнительные диагностические исследования, такие как компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Рецидив ПКЩЖ устанавливался на основе данных цитологического исследования и УЗИ. Безрецидивный период определялся как временной интервал между первоначальным вмешательством и выявлением структурного персистирующего/рецидивирующего заболевания. О наличии транзиторного гипопаратиреоза свидетельствовали послеоперационная гипокальциемия с скорректированным общим кальцием сыворотки $< 8,0$ мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или потребность в добавках кальция/витамина D для поддержания кальция в сыворотке в пределах референтного диапазона или для предотвращения симптомов гипопаратиреоза [21, 22]. Постоянный гипопаратиреоз определялся как стойкая гипокальциемия через 12 мес после операции, требующая приема препаратов, содержащих кальций и витамин D [21].

Для сопоставления и анализа индивидуальных факторов риска использовался метод SAS (версия 9.4). Некоторые статистические анализы были проведены с использованием платформы SPSS Statistics (версия 21.0). Непрерывные переменные представлены в виде медиан с межквартильными диапазонами, категориальные переменные – в виде чисел с процентами. Для сравнения этих переменных использовался U-критерий Манна-Уитни, для сравнения категориальных переменных – критерий χ^2 и точный критерий Фишера. В анализируемом наборе данных риски развития рецидива сравнивались с использованием регрессионных моделей Кокса с надежными стандартными ошибками, которые учитывали кластеризацию сопоставленных пар. Для оценки риска возникновения рецидива в зависимости от объема хирургического вмешательства применяли модель пропорциональных рисков Кокса с коэффициентами риска и 95 % ДИ. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Все они были двусторонними.

Результаты

Исходные характеристики 2031 пациента с ПКЩЖ в зависимости от объема хирургического вмешательства представлены в табл. 1. Медиана возраста больных в группе ГЭ была достоверно меньше, чем в группе ТЭ ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в соот-

ношении полов между группами не наблюдалось. Медиана размера первичной опухоли у пациентов, которым выполнена ГЭ, была достоверно меньше, чем у пациентов, перенесших ТЭ (0,6 см против 0,7 см; $p < 0,001$). Значения ЭИ оказались значительно выше в группе ТЭ, чем в группе ГЭ. Экстратиреоидная инвазия обнаружена у 274 (36 %) пациентов, которым была проведена ГЭ, и у 621 (49 %) пациента, перенесшего ТЭ ($p < 0,001$). Больные с мультифокальными опухолями составили 10 и 24 % в группах после ГЭ и ТЭ соответственно ($p < 0,001$). Достоверных различий в показателях метастазирования ПКЩЖ в ЛУ шеи не выявлено.

Клинические исходы пациентов с ПКЩЖ оценивали по каждому фактору риска (табл. 2). В одномерных анализах не было достоверных различий между частотой рецидивов и объемом хирургического вмешательства, размером первичной опухоли и ЭИ. Однако у пожилых пациентов рецидивы встречались реже, чем у молодых (коэффициент риска (КР) 0,96; 95 % ДИ 0,93–0,98; $p < 0,001$), а у женщин – меньше, чем у мужчин (КР 0,39; 95 % ДИ 0,23–0,68; $p = 0,001$). Развитие мультифокальной опухоли (КР 1,85; 95 % ДИ 1,11–3,08; $p = 0,02$) и метастазирование в шейные ЛУ (КР 2,32; 95 % ДИ 1,45–3,71; $p < 0,001$) были связаны с большим количеством рецидивов ПКЩЖ. В моделях многомерного анализа 1 и 2 ТЭ не была ассоциирована с риском развития рецидива. Независимыми факторами этого риска у пациентов с ПКЩЖ явились более молодой возраст, мужской пол, мультифокальная форма опухоли и метастазы в ЛУ шеи. Эти переменные были включены в индивидуальное сопоставление факторов риска.

Результаты многомерного анализа были скорректированы после обратного исключения таких факторов, как возраст, пол, размер первичной опухоли, наличие ЭИ, мультифокальности и метастазов в ЛУ шеи. Также проведен многомерный анализ 2, который скорректировали после исключения возраста ≥ 45 лет, пола, размера первичной опухоли $> 0,5$ см, наличия ЭИ, мультифокальности и метастазов в ЛУ. Данные пациентов, перенесших ГЭ и ТЭ, были сопоставлены с учетом индивидуальных факторов риска (см. табл. 1). Средний возраст пациентов составил 47 лет, средний размер первичной опухоли – 0,6 см. У 38 % больных наблюдалась ЭИ, у 10 % – мультифокальная ПКЩЖ, у 26 % – метастазы в ЛУ шеи. После индивидуального сопоставления данных оценка типов рецидива проводилась в зависимости от степени хирургического вмешательства. В течение 10 лет у 26 (3,8 %) пациентов группы ГЭ и у 11 (1,6 %) группы ТЭ наблюдались рецидивы (табл. 3). У больных, перенесших ТЭ, было достоверно меньше рецидивов, чем у пациентов, которым выполнена ГЭ (КР 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,81; $p = 0,01$).

Медиана продолжительности безрецидивного периода была определена как интервал между 1-й операцией

Таблица 2. Клинические исходы пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы в зависимости от факторов риска (95 % доверительный интервал)
Table 2. Clinical outcomes in patients with papillary thyroid carcinoma depending on risk factors (95 % confidence interval)

Показатель Parameter	Одномерный анализ (n = 2031) Univariate analysis (n = 2031)				Многомерный анализ 1 (n = 2031) Multivariate analysis 1 (n = 2031)				Многомерный анализ 2 (n = 2031) Multivariate analysis 2 (n = 2031)				Анализ индивидуальных данных пациентов (n = 1376) после ГЭ и ГЭ Analysis of individual patient data (n = 1376) after HE and TE			
	Коэффи- циент отноше- ния Ratio coefficient	Низ- кий Low	Высо- кий High	p	Коэффи- циент отноше- ния Ratio coefficient	Низкий Low	Высо- кий High	p	Коэффи- циент отноше- ния Ratio coefficient	Низ- кий Low	Высо- кий High	p	Коэффи- циент отноше- ния Ratio coefficient	Низкий Low	Высокий High	p
ТЭ TE	0,73	0,45	1,16	0,18	0,68	0,42	1,1	0,11	0,71	0,21	–	0,16	0,41	0,21	0,81	0,01
Средний возраст Mean age	0,96	0,93	0,98	<0,001	0,96	0,93	0,98	0,001	–	–	–	–	–	–	–	–
≥45 лет ≥45 years	0,31	0,19	0,51	<0,001	–	–	–	–	0,34	0,21	0,56	<0,001	–	–	–	–
Женский пол Female sex	0,39	0,23	0,68	0,001	0,43	0,25	0,75	0,003	0,47	0,27	0,82	0,008	–	–	–	–
Размер опухоли: Tumor size:																
<0,5 см <0.5 cm	2,64	0,94	7,44	0,07	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
>0,5 см >0.5 cm	1,18	0,71	1,97	0,52	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Экстрагиреоид- ная инвазия Extrathyroidal invasion	1,47	0,92	2,35	0,11	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Мультифокаль- ная форма опухоли Multifocal tumor	1,85	1,11	3,08	0,02	2	1,18	3,39	0,01	1,93	1,14	3,27	0,01	–	–	–	–
Метааста- зы в лимфатиче- ские узлы шеи Cervical lymph nodes metastasis	2,32	1,45	3,71	<0,001	1,91	1,19	3,08	0,008	1,91	1,91	3,07	0,008	–	–	–	–

Таблица 3. Типы рецидивов у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы (ЩЖ) ($n = 1376$) в зависимости от степени хирургического вмешательства

Table 3. Types of recurrences in patients with papillary thyroid carcinoma ($n = 1376$) depending on the volume of surgical intervention

Показатель Parameter	Гемитиреоидэктомия ($n = 688$) Hemithyroidectomy ($n = 688$)	Тиреоидэктомия ($n = 688$) Thyroidectomy ($n = 688$)
Общее количество рецидивов, n Total number of recurrences, n	26	11
Рецидив в контралатеральной доле ЩЖ: Recurrence in the contralateral thyroid lobe:		
число пациентов, n number of patients, n	22	0
медиана времени между 1-й и 2-й операциями (диапазон), лет median time between 1 st and 2 nd surgeries (range), years	4,4 (3,0–5,9)	–
Рецидив в ложе ЩЖ: Recurrence in the thyroid bed:		
число пациентов, n number of patients, n	0	1
медиана времени между 1-й и 2-й операциями, лет median time between 1 st and 2 nd surgeries, years	–	5,0
Метастазы в боковые лимфатические узлы шеи: Metastases in the lateral cervical lymph nodes:		
число пациентов, n number of patients, n	4	10
медиана времени между 1-й и 2-й операциями, лет (диапазон) median time between 1 st and 2 nd surgeries, years (range)	2,9 (1,5–4,4)	2,7 (1,6–3,2)

и выявлением структурного персистирующего/рецидивирующего заболевания. В группе ГЭ большинство рецидивов (84,6 %; у 22 из 26 пациентов) наблюдалось в контралатеральной доле щитовидной железы (см. табл. 3). Медиана продолжительности между 1-й операцией и выявлением рецидива составила 4,4 года. Метастазы в боковые ЛУ шеи после ГЭ отмечались в 4 случаях. В группе ТЭ у 1 пациента был рецидив в операционном ложе, а у остальных 10 пациентов возникли метастазы в латеральной группе шейных ЛУ. У всех больных в среднем продолжительность безрецидивного периода составила 5,7 года (медиана 3,7–7,8 года). После подтверждения рецидива была выполнена ТЭ или боковая лимфодиссекция шеи.

В группе ГЭ у 122 (18 %) пациентов по данным УЗИ в предоперационном периоде выявлены узлы в обеих долях щитовидной железы. Узлы с обеих сторон щитовидной железы выявлены у 6 (23 %) из 26 больных с рецидивом после ГЭ и у 116 (18 %) из 662 – без него. Достоверной разницы в наличии узлов в обеих долях у больных группы ГЭ с рецидивом или без него выявлено не было ($p = 0,5$). У 69 (10 %) из 688 пациентов, которым была выполнена ГЭ, наблюдалась мультифокальная ПКЩЖ, что подтверждено результатами гистологического исследования. У 26 из 688 больных развился рецидив ПКЩЖ. В нашем исследовании только у 2 пациентов с мультифокальным ПКЩЖ наблюдался

рецидив. Достоверной корреляции между мультифокальностью опухоли и рецидивом в группе ГЭ выявлено не было ($p = 0,7$). Продолжительность безрецидивного периода в зависимости от объема хирургического вмешательства представлена на рис 1.

У пациентов группы ТЭ, в отличие от пациентов группы ГЭ, отсутствовал рецидив в контралатеральной доле щитовидной железы ($p = 0,01$) (см. рисунок). Достоверных различий в количестве рецидивов между двумя группами выявлено не было (КР 2,75; 95 % ДИ 0,08–8,79; $p = 0,08$; см. рисунок).

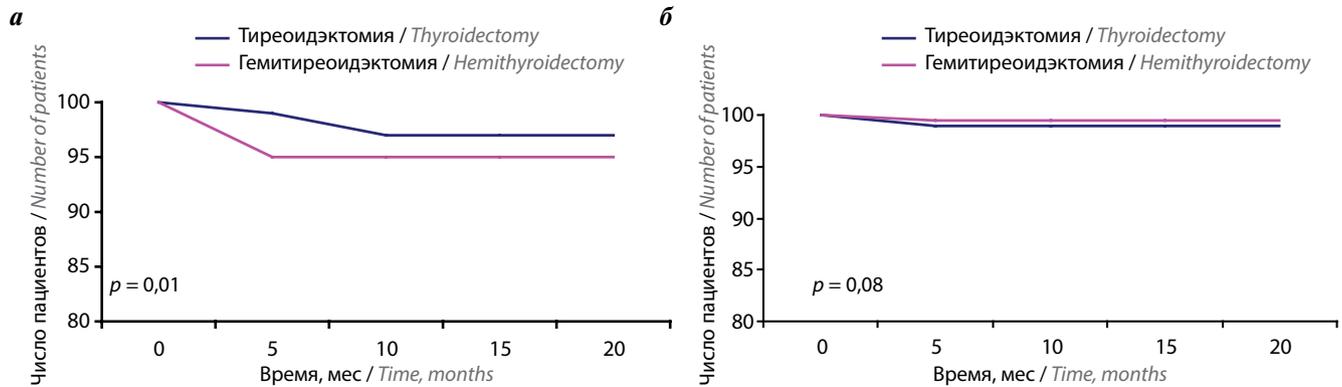
Осложнения в зависимости от степени хирургического вмешательства. Мы сравнили частоту послеоперационных осложнений в группах ГЭ и ТЭ (табл. 4). Достоверных различий в частоте развития кровотечения/гематомы или пареза гортанного нерва в обеих группах в послеоперационном периоде до и после сопоставления индивидуальных факторов риска выявлено не было. Однако при сравнении данных больных группы ТЭ транзиторный гипопаратиреоз (103 (15 %) из 688 пациентов) встречался чаще, чем постоянный (12 (1,7 %) из 688 пациентов) ($p < 0,001$).

Обсуждение

В данном ретроспективном исследовании мы оценивали клинические исходы и хирургические осложнения пациентов с ПКЩЖ в зависимости от объема

хирургического вмешательства. Выполнялось сравнение результатов лечения после ГЭ и ТЭ с учетом индивидуальных факторов риска, включая возраст, пол, размер первичной опухоли, наличие ЭИ, мультифокальности опухоли и метастазирования в центральную (VI) зону шеи (pN1a). У пациентов после ТЭ рецидив в контралатеральной доле ЩЖ не отмечался ($p = 0,01$). Однако после операции наблюдались транзиторный и постоянный гипопаратиреоз. Большинство рецидивов (у 22 (84,6 %) из 26 пациентов) после ГЭ развились в контралатеральной доле

щитовидной железы. При этом у данных пациентов не наблюдалось рецидива после ГЭ и метастазирования в ЛУ шеи. После исключения рецидива в контралатеральной доле щитовидной железы достоверных различий в количестве рецидивов между группами ГЭ и ТЭ выявлено не было. Эти данные свидетельствуют о том, что ГЭ является оптимальным методом хирургического вмешательства для большинства пациентов с ПКЩЖ, у которых при предоперационном обследовании не выявлено метастазирование в шейные ЛУ.



Продолжительность безрецидивного периода в зависимости от объема хирургического вмешательства: а – отсутствие рецидива заболевания в зависимости от хирургического объема вмешательства; б – рецидив заболевания после хирургического вмешательства в контралатеральной доле щитовидной железы после тиреоидэктомии

Duration of recurrence-free period depending on the volume of surgical intervention: а – no recurrence depending on the volume of surgical intervention; б – recurrence after surgical intervention in the contralateral thyroid lobe after thyroidectomy

Таблица 4. Хирургические осложнения в зависимости от степени хирургического вмешательства, n (%)

Table 4. Surgical complications depending on the volume of surgical interventions, n (%)

Показатель Parameter	Количество осложнений после ГЭ и ТЭ Number of complications after HE and TE			Количество осложнений после индивидуального анализа данных пациентов групп ГЭ и ТЭ Number of complications after data analysis of individual patients from HE and TE groups		
	ГЭ (n = 755) HE (n = 755)	ТЭ (n = 1276) TE (n = 1276)	p	ГЭ (n = 688) HE (n = 688)	ТЭ (n = 688) TE (n = 688)	p
Количество осложнений Number of complications	9 (1,3)	228 (16,7)	<0,001	7 (1,0)	124 (18,0)	<0,001
Кровотечение Hemorrhage	7 (1,0)	13 (1,0)	0,8	5 (0,7)	7 (1,0)	0,6
Гипопаратиреоз: Hypothyroidism:						
транзиторный transient	0	170 (13,0)	<0,001	0	103 (15)	<0,001
постоянный permanent	0	23 (1,8)		0	12 (1,7)	
всего total	0	193 (14,8)		0	115 (17)	
Парез возвратного нерва Recurrent nerve paralysis	2 (0,3)	12 (0,9)	0,1	2 (0,3)	4 (0,6)	0,7

Примечание. P оценивался с помощью критерия χ^2 . ГЭ – гемитиреоидэктомия; ТЭ – тиреоидэктомия.

Note. P was evaluated using the χ^2 -test. HE – hemithyroidectomy; TE – thyroidectomy.

Предоперационная и послеоперационная диагностика очень важна при выполнении ГЭ у больных ПКЩЖ. У большинства таких пациентов отмечаются отличные клинические результаты. Все больные с рецидивом заболевания смогли достичь стабилизации заболевания после повторной операции. Полученные данные соответствуют результатам предыдущих исследований [5–8, 10–12]. В многофакторном анализе, выполненном ранее, более молодой возраст, мужской пол, мультифокальная форма опухоли и метастазирование в ЛУ шеи были связаны с рецидивом ПКЩЖ [5, 6, 9–14]. Средний возраст пациентов группы ТЭ был значительно выше, а средний размер первичной опухоли – значительно больше, чем у пациентов группы ГЭ ($p < 0,001$). Экстратиреоидная инвазия, мультифокальная форма опухоли и метастазирование в центральную группу ЛУ шеи (N1a) также более часто встречались у больных, перенесших ТЭ. Эти различия в исходных клинико-патологических особенностях между двумя группами были основным ограничением для соответствующего сравнения групп ГЭ и ТЭ.

В целом более обширный хирургический подход, как правило, выбирается для пациентов с наличием большого количества факторов риска. В этом исследовании использовался метод сопоставления индивидуальных факторов риска с клиническими исходами в зависимости от объема оперативного вмешательства. У пациентов группы ТЭ, в отличие от пациентов группы ГЭ, отсутствовал рецидив в контралатеральной доле щитовидной железы ($p = 0,01$). Однако достоверных различий в количестве рецидивов между группами ГЭ и ТЭ после исключения рецидивов в этой доле выявлено не было.

Несколько ретроспективных исследований показали, что ТЭ может улучшить показатели выживаемости, снизить частоту развития рецидивов, контролировать уровень сывороточного ТГ [23–25]. Однако недавние работы показали, что клинические исходы ГЭ не уступают исходам ТЭ [20, 26–28]. Исследование с использованием базы данных The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) не показало различий в показателях 10-летней общей выживаемости (90,8 % против 90,4 %) и 10-летней онкологической выживаемости (98,6 % против 96,8 %) между группами ГЭ и ТЭ [27]. В связи с этим при выборе тактики хирургического лечения пациентов с ПКЩЖ низкого риска предпочтение стало отдаваться консервативным стратегиям, таким как ГЭ [20].

Большинство рецидивов в группе ГЭ развились в контралатеральной доле щитовидной железы. Всем пациентам перед операцией выполнено УЗИ. Также при наличии подозрительных узлов в контралатеральной доле щитовидной железы была проведена тонкоигльная аспирационная биопсия. Медиана продолжительности выявления рецидива составила 4,4 года. С учетом того, что мы регулярно наблюдали пациентов

каждые 6–12 мес (проводили УЗИ шеи), рецидив был диагностирован своевременно. Согласно данным предыдущих исследований, хирургические риски ТЭ значительно выше, чем ГЭ [29, 30]. Недавний метаанализ показал, что относительный риск (ОР) кровоизлияния/гематомы после ТЭ составил 2,6 [29]. У пациентов, которым была выполнена ТЭ, транзиторная (ОР = 10,7) и постоянная (ОР = 3,2) гипокальциемия и повреждение гортанного нерва (ОР = 1,9) возникали чаще, чем у пациентов, перенесших ГЭ [29]. Даже если операцию выполняют опытные хирурги, после ТЭ послеоперационные осложнения наблюдаются в большем числе случаев, чем после ГЭ [30]. С учетом того, что основными целями лечения пациентов с дифференцированным раком ЩЖ, возникшим на фоне АИТ, являются улучшение показателей выживаемости, снижение рецидива/персистенции, а также минимизация осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, необходимо четко определять показания к ГЭ и ТЭ [20]. Однако такой подход может привести к существенной ошибке, поскольку мы включали пациентов с 2011 г., около 63 % из которых перенесли ТЭ. Из них 87 % больным выполнена абляция остатков ткани щитовидной железы со средней дозой 2,8 ГБк (1,1–5,6 ГБк) [31]. Мы не смогли оценить влияние абляции этих остатков на клинические исходы. Однако все рецидивы в нашей сопоставимой когорте были выявлены при регулярном УЗИ. В нашем исследовании влияние измерения уровня сывороточного ТГ после ТЭ и абляции остатков ткани щитовидной железы сведено к минимуму для обнаружения рецидива заболевания. Кроме того, в данной работе 14 пациентам проведена профилактическая лимфодиссекция VI зоны ЛУ [32], и мы могли определить стадию заболевания и использовать эту информацию для сопоставления факторов риска в 2 группах.

Заключение

В нашем исследовании впервые сравниваются клинические исходы и хирургические осложнения у пациентов с ПКЩЖ, возникшим на фоне АИТ, в зависимости от степени хирургического вмешательства с применением метода сопоставления индивидуальных факторов риска. У большинства таких больных получены отличные клинические результаты. Гемитиреоидэктомия является оптимальным хирургическим вмешательством в случае, когда в предоперационном периоде не выявлены поражение обеих долей щитовидной железы и ЭИ в окружающие ткани. После ГЭ большинство рецидивов наблюдалось в контралатеральной доле щитовидной железы. Для пациентов с ПКЩЖ, которым показана ГЭ, необходимы предоперационное и послеоперационное исследования в связи с высоким риском развития рецидива в контралатеральной доле щитовидной железы.

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

1. Cho B.Y., Choi H.S., Park Y.J. et al. Changes in the clinicopathological characteristics and outcomes of thyroid cancer in Korea over the past four decades. *Thyroid* 2013;23(7):797–804. DOI: 10.1089/thy.2012.0329
2. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006;295(18):2164–7. DOI: 10.1001/jama.295.18.2164
3. Elisei R., Molinaro E., Agate L. et al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1516–27. DOI: 10.1210/jc.2009-1536
4. McNally R.J., Blakey K., James P.W. et al. Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976–2005: age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol* 2012;27(8):615–22. DOI: 10.1007/s10654-012-9710-x
5. Jeon M.J., Kim W.G., Choi Y.M. et al. Features predictive of distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 2016;26(1):161–8. DOI: 10.1089/thy.2015.0375
6. Kim S.K., Park I., Woo J.W. et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 8676 patients at a single institution. *Surgery* 2017;161(2):485–92. DOI: 10.1016/j.surg.2016.07.037
7. Siddiqui S., White M.G., Antic T. et al. Clinical and pathologic predictors of lymph node metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2016;26(6):807–15. DOI: 10.1089/thy.2015.0429
8. Yu X.M., Wan Y., Sippel R.S., Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18 445 cases. *Ann Surg* 2011;254(4):653–60. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318230036d
9. Mercante G., Frasoldati A., Pedroni C. et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid* 2009;19(7):707–16. DOI: 10.1089/thy.2008.0270
10. Pazaitou-Panayiotou K., Capezone M., Pacini F. Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2007;17(11):1085–92. DOI: 10.1089/thy.2007.0005
11. Pisanu A., Saba A., Podda M. et al. Nodal metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine* 2015;48(2):575–81. DOI: 10.1007/s12020-014-0350-7
12. Pyo J.S., Sohn J.H., Kang G. Detection of tumor multifocality is important for prediction of tumor recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *J Pathol Transl Med* 2016;50(4):278–86. DOI: 10.4132/jptm.2016.03.29
13. Ross D.S., Litofsky D., Ain K.B. et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(10):1043–8. DOI: 10.1089/thy.2008.0407
14. Chow S.M., Law S.C., Chan J.K. et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid—prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98(1):31–40. DOI: 10.1002/cncr.11442
15. Ahn H.S., Kim H.J., Welch H.G. Korea's thyroid-cancer “epidemic”: screening and overdiagnosis. *New Engl J Med* 2014;371(19):1765–7. DOI: 10.1056/NEJMp1409841
16. Ahn H.S., Welch H.G. South Korea's thyroid-cancer “epidemic”: turning the tide. *New Engl J Med* 2015;373(24):2389–90. DOI: 10.1056/NEJMc1507622
17. Ito Y., Miyauchi A., Kihara M. et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24(1):27–34. DOI: 10.1089/thy.2013.0367
18. Lang B.H., Wong C.K. A cost-effectiveness comparison between early surgery and non-surgical approach for incidental papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):367–75. DOI: 10.1530/EJE-15-0454
19. Kwak J.Y. Indications for fine needle aspiration in thyroid nodules. *Endocrinol Metab* 2013;28(2):81–5. DOI: 10.3803/EnM.2013.28.2.81
20. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
21. Lang B.H., Chan D.T., Chow F.C. et al. The association of discolored parathyroid glands and hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *World J Surg* 2016;40(7):1611–7. DOI: 10.1007/s00268-016-3462-9
22. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C. et al. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015;173(2):G1–20. DOI: 10.1530/EJE-15-0628
23. Bilimoria K.Y., Bentrem D.J., Ko C.Y. et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246(3):375–81, discussion 381–474. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9
24. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447–63. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7407
25. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper D.S., 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
26. Nixon I.J., Ganly I., Patel S.G. et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery* 2012;151(4):571–9. DOI: 10.1016/j.surg.2011.08.016
27. Barney B.M., Hitchcock Y.J., Sharma P. et al. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2011;33(5):645–9. DOI: 10.1002/hed.21504
28. Haigh P.I., Urbach D.R., Rotstein L.E. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):81–9. DOI: 10.1007/s10434-004-1165-1
29. Kandil E., Krishnan B., Noureldine S.I. et al. Hemithyroidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. *ORL J Otorhinolaryngol Its Relat Spec* 2013;75(1):6–17. DOI: 10.1159/000345498
30. Hauch A., Al-Qurayshi Z., Randolph G., Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol* 2014;21(12):3844–52. DOI: 10.1245/s10434-014-3846-8
31. Han J.M., Kim W.G., Kim T.Y. et al. Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension. *Thyroid* 2014;24(5):820–5. DOI: 10.1089/thy.2013.0362
32. Jeon M.J., Kim W.G., Choi Y.M. et al. Recent changes in the clinical outcome of papillary thyroid carcinoma with cervical lymph node metastasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(9):3470–7. DOI: 10.1210/JC.2015-2084

ORCID автора / ORCID of author

Е.В. Рябченко / E.V. Ryabchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4045-5053>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике Межтерриториального центра эндокринной хирургии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Interterritorial Center for Endocrine Surgery, Regional Clinical Hospital No. 2

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

Статья поступила: 19.09.2022. **Принята к публикации:** 22.10.2022.

Article submitted: 19.09.2022. **Accepted for publication:** 22.10.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-81-90



Использование лenvатиниба в лечении радиоiodодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы: оптимизация терапии для максимального клинического эффекта*

L.J. Wirth¹, C. Durante², D.J. Topliss³, E. Winquist⁴, E. Robenshtok⁵, H. Iwasaki⁶, M. Luster⁷, R. Elisei⁸, S. Leboulleux⁹, M. Tahara¹⁰

¹Гарвардская медицинская школа, Массачусетская больница общего профиля, Бостон, Массачусетс, США;

²Римский университет Сапиенца, Рим, Италия;

³Больница Альфреда, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия;

⁴Университет Западного Онтарио, Лондон, Онтарио, Канада;

⁵Медицинский центр Рабина, больница Бейлинсон, Петах-Тиква, медицинский факультет Саклера, Тель-Авивский университет, Израиль;

⁶Онкологический центр Канагавы, Асахи-ку, Иокогама, Канагава, Япония;

⁷Университетская больница Марбурга, Марбург, Германия;

⁸Пизанский университет, Лунгарно Пачинотти, Пиза, Италия;

⁹Институт Гюстав-Русси, Вильжюиф, Франция и Университет Париж-Сакле, Жиф-сюр-Иветт, Франция;

¹⁰Восточная больница, Национальный онкологический центр, Кашива, Япония

Контакты: Lori J. Wirth lwirth@mgh.harvard.edu

Введение. Ленватиниб – препарат группы ингибиторов тирозинкиназ, одобренный для лечения местных рецидивов радиоiodодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы (РР-ДРЩЖ), а также метастатического прогрессирующего РР-ДРЩЖ. В данном обзоре мы обсуждаем последние достижения в сфере оптимизации лечения этого заболевания лenvатинибом.

Резюме. Назначение лenvатиниба до ухудшения соматического статуса пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и повышения отношения нейтрофилов к лимфоцитам может принести значительную пользу при прогрессирующем РР-ДРЩЖ. Было установлено, что медиана продолжительности ответа на этот препарат обратно пропорциональна меньшей опухолевой нагрузке, а прогноз в целом хуже у лиц с более высокой опухолевой нагрузкой. Стартовая доза лenvатиниба 18 мг/сут не уступала по эффективности дозе 24 мг/сут и имела сопоставимый профиль безопасности. Своевременная коррекция связанных с приемом данного препарата нежелательных явлений имеет решающее значение, поскольку более короткие периоды прерывания терапии ассоциированы с ее лучшей эффективностью. С особой осторожностью лenvатиниб следует назначать пациентам с определенными гистологическими подтипами дифференцированного рака щитовидной железы и опухолевой инфильтрацией в трахею или другие органы, поскольку у таких больных высок риск образования свищей или перфорации органов. При назначении этого препарата клиницисты должны учитывать, какие критерии включения применялись при его клинических испытаниях в исследовании SELECT.

Заключение. Имеющиеся результаты свидетельствуют о том, что максимальная эффективность лечения может быть достигнута при раннем назначении лenvатиниба, когда опухолевая нагрузка ниже. Использование стартовой дозы данного препарата 24 мг/сут с ее последующим изменением по мере необходимости обеспечивает лучшие исходы по сравнению с использованием стартовой дозы 18 мг/сут. Адекватная поддерживающая терапия, включающая своевременное выявление побочных эффектов, крайне важна для преодоления связанных с применением лenvатиниба токсических реакций, способствует предотвращению более длительных перерывов в лечении и, как следствие, достижению максимальной эффективности терапии.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, лenvатиниб, системная терапия, токсичность, радиоiodодрефрактерность

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Wirth L.J., Durante C., Topliss D.J. et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: treatment optimization for maximum clinical benefit. *Oncologist* 2022;27(7):565–72.

Для цитирования: Wirth L.J., Durante C., Topliss D.J. и др. Использование ленватиниба в лечении радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы: оптимизация терапии для максимального клинического эффекта. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):81–90. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-81-90

Практическое значение

Ленватиниб одобрен для лечения пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы (РР-ДРЩЖ), но, как и в случае с другими ингибиторами тирозинкиназ, его применение связано с различными токсическими эффектами. Для достижения максимальной клинической пользы необходимо учитывать разные факторы, такие как сроки начала лечения, оптимальная начальная дозировка, риски, связанные с лечением, и возраст пациента. Таким образом, продолжающаяся дискуссия относительно оптимизации терапии ленватинибом крайне важна для того, чтобы помочь врачам принимать более обоснованные решения с целью улучшения прогноза пациентов с РР-ДРЩЖ. В этом обзоре мы обобщаем имеющиеся литературные данные, касающиеся совершенствования лечения РР-ДРЩЖ ленватинибом.

Введение

Смертность от рака щитовидной железы (РЩЖ) относительно невысока и составляет около 0,5 случая на 100 тыс. населения [1]. Наиболее распространенной формой этой патологии является дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), на долю которого приходится примерно 95 % всех случаев РЩЖ [2]. Данное заболевание обычно протекает бессимптомно и зачастую выявляется случайно [3]. Отдаленные метастазы присутствуют менее чем у 10 % пациентов с ДРЩЖ, причем около 50 % из них обнаруживаются уже на момент первичной постановки диагноза, а остальные – в процессе наблюдения после первичного лечения [4]. Около 85 % больных успешно излечиваются от ДРЩЖ путем хирургического лечения, радиойодтерапии, супрессивной терапии, направленной на тиреотропный гормон (ТТГ), или использования комбинации этих методов лечения [5, 6]. Однако примерно у 5–15 % пациентов с РЩЖ наблюдаются опухоли, изначально резистентные к терапии радиоактивным йодом или становящиеся резистентными в процессе лечения. Такие опухоли классифицируются как РР-ДРЩЖ [5–8]. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастатическим РР-ДРЩЖ не превышает 10 %, а возможности лечения ограничены [9].

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), включая ингибиторы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), способные подавлять рост опухолевых клеток, продемонстрировали свою эффективность при лечении прогрессирующего РР-ДРЩЖ [2]. Национальная комплексная онкологическая сеть США (National Comprehensive

Cancer Network, NCCN) для системной терапии прогрессирующего и / или симптоматического РР-ДРЩЖ рекомендует 2 ИТК – ленватиниб или сорафениб, а также ингибиторы RET для пациентов с опухолями, содержащими мутации в гене *RET* [10]. Сорафениб был одобрен для лечения РР-ДРЩЖ по результатам исследования III фазы DECISION, в котором наблюдалось улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в течение 5 мес [11].

Ленватиниб является мультикиназным ингибитором, действующим на рецепторы VEGF 1–3, рецепторы фактора роста фибробластов 1–4, рецептор фактора роста тромбоцитов α и протоонкогены RET и KIT [12]. Данный препарат был одобрен для лечения пациентов с местными рецидивами РР-ДРЩЖ, а также с метастатическим прогрессирующим РР-ДРЩЖ на основании результатов основного исследования (E7080) этого лекарственного средства при ДРЩЖ (SELECT) [12, 13]. В рамках данного рандомизированного двойного слепого исследования III фазы проводилось сравнение ленватиниба ($n = 261$) с плацебо ($n = 131$) у пациентов с РР-ДРЩЖ [13]. Ленватиниб обеспечивал значительное повышение ВБП по сравнению с плацебо (медиана выживаемости 18,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 15,1 – не достигнута) против 3,6 мес (95 % ДИ 2,2–3,7); отношение рисков (ОР) 0,21 (99 % ДИ 0,14–0,31); $p < 0,001$). Преимущество в ВБП сохранялось у пациентов со всеми зарегистрированными гистологическими подтипами РР-ДРЩЖ, включая папиллярный, малодифференцированный, фолликулярный и Гюртле-клеточный, а также у пациентов, ранее получавших терапию каким-либо ИТК [13]. Частота ответа на лечение при приеме ленватиниба была значительно выше по сравнению с плацебо (64,8 % против 1,5 %; отношение шансов (ОШ) 28,87 (95 % ДИ 12,46–66,86); $p < 0,001$) [13]. Эти выводы были подтверждены в последующем анализе данных SELECT с более длительным периодом наблюдения: медиана ВБП была выше в группе ленватиниба, чем в группе плацебо (19,4 мес против 3,7 мес; ОР 0,24 (99 % ДИ 0,17–0,35); номинальное значение $p < 0,0001$) [14]. В группе ленватиниба медиана ВБП у пациентов с полным или частичным ответом составила 33,1 мес (95 % ДИ 27,8–44,6), тогда как у не ответивших на лечение пациентов – всего 7,9 мес (95 % ДИ 5,8–10,7).

Прием ленватиниба, как и в случае многих других ИТК, может быть ассоциирован с различными токсическими эффектами. В исследовании SELECT частота связанных с лечением нежелательных явлений (НЯ) III степени тяжести или выше составила 75,9 % в группе

ленватиниба и 9,9 % в группе плацебо [13]. По сравнению с группой плацебо пациентам, получавшим ленватиниб, чаще требовались полная отмена терапии в связи с развитием НЯ (14,2 % против 2,3 %), временная (82,4 % против 18,3 %) отмена терапии или снижение дозировки (67,8 % против 4,6 %) в связи с развитием НЯ [13]. Наиболее частыми НЯ, потребовавшими отмены или снижения дозы препарата, были диарея (22,6 %), артериальная гипертензия (19,9 %), протеинурия (18,8 %) и снижение аппетита (18,0 %).

Важно отметить, что для пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ варианты лечения весьма ограничены. Тем не менее с учетом профиля токсичности ИТК [11, 13, 15] необходимо уделять особое внимание срокам начала системной терапии. Несмотря на то что врачи зачастую неоправданно прибегают к чрезмерному лечению, следует помнить, что недостаточное лечение способно привести к усугублению симптомов и сокращению жизни. Чтобы сбалансировать чрезмерную/недостаточную терапию ДРЩЖ [15], важно определить прогностические биомаркеры для распространенных форм ДРЩЖ [16]. Более того, у пациентов с медленно прогрессирующим заболеванием может быть использован консервативный подход активного наблюдения, позволяющий избежать чрезмерного лечения. Однако выявление больных, подходящих для такого наблюдения, все еще затруднительно для клиницистов [17].

Принимая во внимание трудности, связанные с терапией ДРЩЖ, а также профиль безопасности ИТК (в том числе ленватиниба), крайне важно разработать план лечения пациентов с РР-ДРЩЖ, обеспечивающий максимальную эффективность при минимальной токсичности. Этот баланс может быть достигнут посредством своевременного назначения подходящей дозы ленватиниба при прогрессировании заболевания, а также продолжения терапии с адекватным и быстрым устранением любых токсических реакций. В данной статье мы рассматриваем последние важные достижения в оптимизации лечения РР-ДРЩЖ ленватинибом.

Материалы и методы

Нами был выполнен поиск публикаций в базе данных PubMed с использованием следующих запросов: «ингибиторы VEGF», «ленватиниб», «радиоидо-рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы», «рак щитовидной железы», «стартовая доза», «временная отмена», «опухолевая нагрузка» и «свищи» (на английском языке “VEGF inhibitors”, “lenvatinib”, “radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer”, “thyroid cancer”, “starting dose”, “dose interruptions”, “tumor burden”, and “fistulas”). Списки литературы отобранных статей были проверены на предмет наличия дополнительных исследований, соответствующих целям обзора. Данные из выбранных работ были извлечены и проанализированы.

Обзор

Раннее назначение ленватиниба может улучшить клинические исходы лечения

Выбор времени начала системной терапии является одной из самых больших проблем, с которыми сталкиваются клиницисты при лечении пациентов с РР-ДРЩЖ. Наблюдательная тактика может эффективно применяться у больных с бессимптомным течением РР-ДРЩЖ и небольшими узлами (<1 см), которые не меняются в размерах или медленно прогрессируют (удваиваются каждые 5 лет), поскольку в краткосрочной перспективе у таких больных, как правило, отмечается хорошее качество жизни [18, 19]. Тем не менее крайне важно тщательно контролировать течение заболевания, поскольку прогрессирование может произойти до того, как у пациентов появятся симптомы [19]. Несмотря на наличие рекомендаций в отдельных руководствах, на сегодняшний день нет консенсуса относительно сроков начала системной терапии у больных РР-ДРЩЖ [4, 10, 20–22]. В целом для пациентов с симптоматическим течением, очагами >1 см или с быстрым прогрессированием (удвоение узлов за 2–3 года) следует рассмотреть возможность начала системной терапии. Решение о ее проведении должно приниматься мультидисциплинарной командой, включающей эндокринологов и онкологов, и учитывать особенности опухоли и клинико-патологические характеристики пациента [18, 19].

Было установлено, что соматический статус пациентов по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) являются прогностическими факторами, связанными с выживаемостью и ответом на терапию при некоторых типах рака [23, 24]. Также изучено влияние опухолевой нагрузки на прогностические показатели пациентов с РР-ДРЩЖ [25]. Основные результаты нескольких исследований, обсуждаемых здесь, представлены в табл. 1 [14, 25–29].

Доступность данных

Данные, использованные в данной статье, могут быть предоставлены по запросу после обращения к автору, ответственному за корреспонденцию.

Предварительный post-hoc анализ результатов SELECT позволил оценить исходные показатели соматического статуса пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших ленватиниб, по шкале ECOG и значениям ОНЛ [26]. Установлено, что у больных из группы ленватиниба с исходным соматическим статусом 0 баллов по шкале ECOG улучшились показатели как ВБП (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,35–0,77; номинальное значение $p = 0,001$), так и общей выживаемости (ОВ) (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,26–0,69; номинальное значение $p = 0,0004$) по сравнению с пациентами, у которых исходный соматический

Таблица 1. Оптимальное лечение левватинибом пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы

Показатель	Соматический статус по шкале ECOG и ОНЛ	Более низкая опухолевая нагрузка	Метастазы в легких ≥ 1 см	Адекватная стартовая доза	Временная отмена лечения
Исследования	М.Н. Taylor и соавт. [26]	A. G. Gianoukakis и соавт. [14], C. Suzuki и соавт. [25]	М. Tahara и соавт. [27]	M.S. Brose и соавт. [28]	М. Tahara и соавт. [29]
Ключевые находки	Пациенты с исходно более низкими баллами по шкале ECOG и более низким ОНЛ демонстрировали лучшие исходы лечения левватинибом	Средняя продолжительность ответа на лечение левватинибом была обратно пропорциональна меньшей опухолевой нагрузке. Среди пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших левватиниб, прогноз был значительно хуже у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой	Среди пациентов, у которых исходные метастазы в легких были ≥ 1 см, показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования были значительно выше в группе левватиниба, чем в группе плацебо, несмотря на то, что 89 % пациентов из группы плацебо перешли впоследствии в группу левватиниба	Применение более низкой стартовой дозы левватиниба (18 мг / сут) по эффективности не уступало применению утвержденной стартовой дозы (24 мг / сут), а профили безопасности для этих 2 доз были сопоставимы	В группе левватиниба частота объективного ответа и показатели выживаемости без прогрессирования оказались выше у пациентов с более короткими перерывами в лечении по сравнению с больными, у которых были более длительные перерывы в приеме препарата
Главные выводы	Назначение левватиниба до ухудшения ОНЛ и соматического статуса по шкале ECOG может быть полезным для пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ	У пациентов с РР-ДРЩЖ раннее начало лечения левватинибом, когда опухолевая нагрузка ниже, может принести максимальную клиническую пользу	Отсрочка старта лечения левватинибом может негативно повлиять на прогноз у пациентов с метастазами в легких ≥ 1 см	Использование одобренной стартовой дозы левватиниба 24 мг с последующим ее изменением по мере необходимости является наилучшей стратегией лечения для достижения максимального клинического эффекта при РР-ДРЩЖ	Своевременное лечение и профилактики токсических реакций очень важны, чтобы избежать более длительных перерывов в приеме левватиниба при лечении пациентов с РР-ДРЩЖ

Примечание. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная онкологическая группа); ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; РР-ДРЩЖ – радиоодрефрактный дифференцированный рак щитовидной железы.

статус по шкале ECOG составил 1 балл. Более того, частота объективного ответа (ЧОО) также была выше у больных с исходным значением соматического статуса по шкале ECOG 0 баллов (78,5 %; 95 % ДИ 71,8–85,2), чем у больных с соматическим статусом по шкале ECOG, равным 1 баллу (51,0 %; 95 % ДИ 41,4–60,6). Аналогично пациенты с ОНЛ ≤ 3 демонстрировали более высокие значения ВБП (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,29–0,65; номинальное значение $p < 0,0001$) и ОВ (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,29–0,78; номинальное значение $p = 0,0029$) по сравнению с пациентами с ОНЛ > 3 . Результаты этого анализа указывают на то, что назначение левватиниба до ухудшения соматического статуса (по шкале ECOG) и ОНЛ может способствовать достижению максимальной эффективности лечения у пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ. Хотя эти данные могут быть оспорены по причине неравномерности

распределения участников в группах (у больных с более низкими ОНЛ и баллами по шкале ECOG диагноз установлен раньше, и, следовательно, их ОВ была выше), важно отметить, что показатели эффективности, не подверженные такого рода ошибкам, например ЧОО, все равно были выше у больных с лучшим соматическим статусом по шкале ECOG.

Несколько дополнительных анализов (см. табл. 1) также продемонстрировали важность раннего назначения левватиниба. По результатам обновленного анализа данных SELECT (с более поздней точкой цензурирования данных) медиана продолжительности ответа на левватиниб была обратно пропорциональна меньшей опухолевой нагрузке [14]. В частности, медианы продолжительности ответа у пациентов с размерами опухоли 35, 35–60, 60–92 и > 92 мм составили 44,3; 27,5; 18,0 и 15,7 мес соответственно. Кроме того,

ретроспективный анализ историй болезни небольшой популяции пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших леватиниб, показал, что прогноз был значительно хуже у больных с высокой опухолевой нагрузкой [25]. Post-hoc анализ данных пациентов с метастазами в легких из исследования SELECT [27] (см. табл. 1) продемонстрировал, что в группе леватиниба отмечалось значительное повышение показателей ОВ и ВБП у больных с метастазами ≤ 1 см по сравнению с группой плацебо, несмотря на тот факт, что 89 % пациентов с метастазами в легких ≥ 1 см, изначально включенных в группу плацебо, были переведены позднее в группу леватиниба. Таким образом, наблюдаемое преимущество в выживаемости при лечении леватинибом, несмотря на высокую частоту перевода пациентов из группы плацебо в группу леватиниба, предполагает, что отсрочка назначения данного препарата может ухудшить прогноз больных с прогрессирующим РР-ДРЩЖ и легочными метастазами ≥ 1 см.

Безусловно, следует с осторожностью подходить к интерпретации таких данных, учитывая, что они были получены в результате post-hoc анализа. Тем не менее в целом более раннее назначение леватиниба пациентам с РР-ДРЩЖ (т.е. пациентам с меньшим бременем заболевания), по-видимому, приводит к более благоприятным долгосрочным результатам.

Оптимальная стартовая доза леватиниба для пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы

Леватиниб одобрен для лечения РР-ДРЩЖ в начальной дозе 24 мг/сут [12]. Для пациентов с другими злокачественными новообразованиями, например неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой, данный препарат применяют в виде монотерапии в более низкой начальной дозе — 8 или 12 мг/сут — в зависимости от массы тела (< 60 кг или ≥ 60 кг соответственно) [12]. Авторам известно, что некоторые врачи предпочитают начинать лечение РР-ДРЩЖ с более низкой дозы леватиниба, учитывая его токсичность и эффективность в более низких стартовых дозах при других патологиях. Был проведен анализ, основанный на популяционном моделировании фармакокинетики/фармакодинамики для изучения 7 режимов дозирования данного препарата у пациентов с РР-ДРЩЖ [30]. Результаты этого анализа подтвердили целесообразность решения врачей начать терапию леватинибом в более низкой дозе. Было обнаружено, что в дозировке 18 мг/сут без ее последующего повышения леватиниб потенциально обеспечивает сопоставимую эффективность и более благоприятный профиль безопасности по сравнению с начальной дозой 24 мг/сут [30]. На следующем этапе было проведено многоцентровое рандомизированное исследование, чтобы установить, способна ли более низкая начальная доза этого препарата (18 мг/сут)

продемонстрировать эффективность, не уступающую утвержденной начальной дозе в 24 мг/сут, при одновременном улучшении общего профиля безопасности [28] (см. табл. 1). Частота объективного ответа на 24-й неделе составила 57,3 % (95 % ДИ 46,1–68,5) в группе леватиниба в дозе 24 мг против 40,3 % (95 % ДИ 29,3–51,2) в группе леватиниба в дозе 18 мг (ОШ 0,50; 95 % ДИ 0,26–0,96). Более того, к 24-й неделе частота возникновения НЯ \geq III степени тяжести не отличалась значимо у пациентов, получавших леватиниб в дозе 18 мг (57,1 %), по сравнению с пациентами, получавшими данный препарат в дозе 24 мг (61,3 %). Таким образом, результаты этого рандомизированного исследования указывают на то, что применение леватиниба в одобренной стартовой дозе 24 мг с ее изменением по мере необходимости является предпочтительной стратегией лечения РР-ДРЩЖ, способствующей достижению максимальной клинической эффективности.

Важность быстрой коррекции и профилактики нежелательных явлений после начала лечения леватинибом

В исследовании SELECT 82,4 % пациентов потребовалось прерывание терапии леватинибом для устранения токсических эффектов; средняя доза препарата в итоге составила 17,2 мг/сут, хотя планируемая начальная доза была 24 мг/сут [13]. Несмотря на то что временная отмена лечения является распространенным методом облегчения НЯ, существует опасение, что более длительные перерывы в приеме леватиниба могут потенциально спровоцировать прогрессирование заболевания, поскольку есть вероятность повторного роста опухоли в периоды прекращения терапии этим препаратом [29]. Хотя однозначно судить о влиянии длительного перерыва в приеме леватиниба на его эффективность пока нельзя, предпринимались попытки изучить этот вопрос, например с помощью post-hoc анализа данных исследования SELECT, касающихся пациентов, получавших леватиниб. Для этого больные были разделены на 2 группы в зависимости от длительности перерывов в лечении: группу, в которой леватиниб суммарно отменялся на срок < 10 % от общей продолжительности терапии, и группу, в которой пациенты прерывали прием этого препарата на срок ≥ 10 % от общей продолжительности лечения [29]. Частота объективного ответа была выше в группе более коротких перерывов в лечении (76,1 %), чем в группе более длительных перерывов (52,8 %). Многофакторный анализ этих данных продемонстрировал, что у пациентов, прерывавших терапию на более короткий срок, показатели ВБП были лучше (ОР 0,467 (95 % ДИ 0,307–0,712); номинальное значение $p < 0,0004$) (см. табл. 1). Примечательно, что общая медиана дозы леватиниба была выше в группе с короткими перерывами по сравнению с группой с более длительными перерывами

в лечении (20,1 мг/сут на пациента против 14,6 мг/сут на пациента), что потенциально могло привести к лучшим результатам в данной группе.

Результаты исследования М. Таһага и соавт. свидетельствуют о том, что чрезвычайно важно своевременно начать адекватное лечение НЯ, чтобы предотвратить долгие перерывы в приеме препарата [29]. Профиль токсичности левнатиниба у пациентов с РР-ДРЩЖ довольно предсказуем. В нескольких исследованиях представлены практические рекомендации по коррекции наиболее частых НЯ, включая артериальную гипертензию, диарею, утомляемость / астению, снижение аппетита и массы тела и др. [31, 32]. Профилактика, регулярный мониторинг и купирование симптомов крайне важны для того, чтобы пациенты продолжали получать оптимальную дозу левнатиниба [32]. По сути, любое НЯ должно быть идентифицировано, классифицировано и скорректировано путем разумных перерывов в приеме препарата или снижения его дозы

с осторожностью и по мере необходимости (табл. 2, 3). Также важно обучать клиницистов и пациентов своевременно распознавать токсические реакции на левнатиниб, чтобы можно было начать их устранение в максимально короткие сроки [33].

Риск развития свищей или перфорации органов во время лечения левнатинибом

Образование свищей и перфорация органов являются редкими, но жизнеугрожающими побочными эффектами приема ИТК, включая левнатиниб [34, 35]. В исследовании SELECT фистулы желудочно-кишечного тракта сформировались у 1,5 % пациентов, получавших левнатиниб [13]. Лучевая терапия, предшествующее хирургическое вмешательство и большая опухолевая нагрузка в грудной клетке являются факторами риска образования свищей при лечении левнатинибом и другими ИТК [12, 31, 34, 36]. В одном из недавно опубликованных исследований проведена

Таблица 2. Рекомендации по лечению отдельных нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом левнатиниба

Связанные с лечением НЯ	Частота возникновения НЯ в исследовании SELECT, % [13]	Рекомендуемое лечение [13, 31, 32]
Артериальная гипертензия	67,8	I–II степени тяжести: лечение антигипертензивными препаратами без прекращения приема левнатиниба. Снижение дозы левнатиниба необходимо лишь в том случае, если эти препараты не выполняют свою функцию. III степень тяжести: лечение антигипертензивными препаратами и прекращение приема левнатиниба. Терапию левнатинибом можно возобновить, когда тяжесть артериальной гипертензии снизится до ≤II степени. IV степень тяжести: необходимо прекратить лечение левнатинибом
Диарея	59,4	Нужно своевременно назначить противодиарейные препараты и рекомендовать пациенту поддерживать водный баланс. III степень тяжести: терапия левнатинибом может быть прервана, а затем возобновлена в более низких дозах после купирования диареи. IV степень тяжести: необходимо прекратить лечение левнатинибом
Утомляемость или астения	59,0	Нужно порекомендовать пациенту вести здоровый, активный образ жизни, выполнять аэробные и неаэробные упражнения. Необходимо контролировать уровень тиреотропного гормона и гемоглобина. Если утомляемость становится инвалидизирующим фактором, необходимо отменить левнатиниб
Снижение аппетита	50,2	Нужно направить пациента к диетологу или медсестре по лечебному питанию. Следует рекомендовать пациенту употреблять высококалорийные продукты
Снижение массы тела	46,4	Если пациент теряет 10 % своей исходной массы тела, нужно прервать лечение на 1 нед, а затем возобновить прием левнатиниба в той же дозе. Если потеря массы тела повторяется, нужно снова прервать лечение
Протеинурия	31,0	II–III степени тяжести (от 1 до >3,5 г / 24 ч): нужно рассмотреть возможность временной отмены препарата и направить пациента к нефрологу. IV степень тяжести: необходимо прекратить лечение левнатинибом
Свищи желудочно-кишечного тракта ^a	1,5	Нужно следить за такими симптомами, как боль в животе. III–IV степени тяжести (или перфорация желудочно-кишечного тракта любой степени тяжести): необходимо прекратить лечение левнатинибом

^aСвищи желудочно-кишечного тракта как НЯ при приеме левнатиниба были предметом особого интереса в исследовании SELECT.

Таблица 3. Рекомендации по изменению дозы ленватиниба для смягчения нежелательных явлений (НЯ) в соответствии с инструкцией к препарату [12]

Изменения в лечении	Рекомендации
Временная отмена	При возникновении плохо переносимых НЯ II или III степени тяжести следует на время отменить прием ленватиниба до облегчения симптомов, вплоть до I степени тяжести и ниже, а затем возобновить лечение этим препаратом в более низкой дозе
Снижение дозы препарата	1-е снижение дозы: до 20 мг / день. 2-е снижение дозы: до 14 мг / день. 3-е снижение дозы: до 10 мг / день
Полная отмена	Ленватиниб необходимо полностью отменить при возникновении НЯ IV степени тяжести

оценка распространенности свищей и/или перфораций органов у 95 пациентов с РР-ДРЩЖ, находившихся на лечении в одном центре и получавших ленватиниб [35]. Также были проанализированы потенциальные факторы риска развития таких тяжелых НЯ. В этом исследовании у 14 (14,7 %) пациентов возник свищ или перфорация органов, причем более чем у 50 % больных наблюдалась инфильтрация трахеи, бронхов, пищевода, плевры или мочевого пузыря на момент начала лечения (или через 6 мес после начала лечения в случае инфильтрации мочевого пузыря). Согласно результатам анализа факторов риска исследователи пришли к выводу, что наличие опухолевой инфильтрации и гистологический тип опухоли (папиллярная и малодифференцированная формы) значимо коррелировали с вероятностью развития свищей или перфорацией органов, в то время как дистанционная лучевая терапия (показания к ней и общая доза), начальная доза ленватиниба и продолжительность лечения не оказывали влияния на вероятность возникновения свищей. Поэтому клиницисты должны проявлять особую осторожность в отношении симптомов при назначении ленватиниба пациентам с опухолевой инфильтрацией или определенными гистологическими подтипами ДРЩЖ.

Важно также отметить, что имеются сообщения об успешном применении ленватиниба в рамках неoadьювантной терапии в случаях нерезектабельного ДРЩЖ поздних стадий с инвазией в близлежащие органы и без предварительной терапии радиоактивным йодом [37, 38]. Поскольку при использовании ИТК, направленных на рецепторы VEGF, могут возникнуть кровотечения [39], пациентов с риском развития этих осложнений необходимо лечить с осторожностью или рассмотреть возможность назначения неантиангиогенной таргетной терапии.

Влияние возраста пациента на эффективность лечения ленватинибом

Предварительный анализ данных исследования SELECT показал, что ленватиниб значительно улучшал показатели ОВ у пожилых пациентов (старше 65 лет) по сравнению с плацебо (ОР 0,53 (95 % ДИ 0,31–0,91); $p = 0,02$). Однако важно отметить, что в этом анализе было меньше событий для оценки ОВ у более молодых пациентов (65 лет и младше), а значит, данные по выживаемости для них были неполными [40]. Кроме того, в группе плацебо показатели ОВ были значительно выше у больных моложе 65 лет по сравнению с больными старше 65 лет (ОР 0,48 (95 % ДИ 0,27–0,85); $p = 0,01$). Это позволяет предположить, что отсрочка лечения может ухудшить прогноз у пожилых пациентов [40]. Отдельный многофакторный анализ данных SELECT на подвыборке пациентов с легочными метастазами ≥ 1 см, получавших ленватиниб, показал, что у более молодых пациентов (65 лет и младше) данный препарат значительно улучшал показатели ОВ, чем у более пожилых пациентов (старше 65 лет) (номинальное значение $p = 0,0243$) [27]. Эти результаты свидетельствуют о том, что ленватиниб может принести большую пользу у более молодых пациентов.

Обсуждение

Появление таких пероральных многоцелевых ИТК, как ленватиниб и сорафениб, значительно расширило спектр терапевтических опций для пациентов с РР-ДРЩЖ [15]. Хотя не было проведено ни одного исследования, в котором непосредственно сравнивалось бы применение ленватиниба и сорафениба у пациентов с РР-ДРЩЖ [15], в рекомендациях NCCN ленватиниб определен как препарат выбора для системной терапии прогрессирующего и / или симптоматического РР-ДРЩЖ [10]. В исследовании SELECT ленватиниб продемонстрировал способность улучшать результаты лечения РР-ДРЩЖ по сравнению с плацебо [13]. Более того, эффективность этого препарата сохранялась при различных вариантах рефрактерности к радиойодтерапии, включая отсутствие поглощения радиоактивного йода, прогрессирование заболевания в течение 12 мес терапии и обширное кумулятивное воздействие радиоактивного йода [41].

Несмотря на эффективность ленватиниба в исследовании SELECT, его токсические эффекты все же были достаточно серьезными [13]. Хотя НЯ в целом поддавались лечению с помощью стандартных клинических процедур или путем модификации дозы, у 14,2 % пациентов все же пришлось отменить терапию этим препаратом. С учетом высокой токсичности ленватиниба врачи могут не решаться начинать лечение на ранних стадиях заболевания или стараться назначать больным данное лекарственное средство в более низкой дозе. С учетом всех этих особенностей дальнейшие

дискуссии относительно оптимизации лечения ленватинибом, особенно с точки зрения начальной дозы и сроков начала терапии, очень важны для улучшения прогноза пациентов.

В этой обзорной статье мы осветили результаты нескольких *post-hoc* анализов данных SELECT, а также нескольких оригинальных исследований со всего мира. Хотя специфика многих из этих *post-hoc* анализов связана с определенными ограничениями при интерпретации полученных сведений, они тем не менее дают представление о стратегиях оптимизации лечения ленватинибом пациентов с РР-ДРЩЖ. В целом *post-hoc* анализ соматического статуса больных по шкале ECOG, ОНЛ и метастазов в легких свидетельствует о том, что более раннее назначение ленватиниба улучшает результаты терапии ДРЩЖ [26, 27].

Применение ленватиниба в стартовой дозе 18 мг/сут по эффективности не уступало применению этого препарата в дозе 24 мг/сут, а профиль безопасности обеих доз был сопоставим у тщательно отобранных пациентов в рамках рандомизированного исследования [28]. Исходя из этого был сделан вывод, что ленватиниб следует назначать в утвержденной стартовой дозировке и далее изменять ее по мере необходимости, чтобы избежать длительных перерывов в терапии этим препаратом [29]. Однако реальная клиническая практика применения ленватиниба у пациентов, не участвующих в клинических испытаниях (например, пациенты с недостатком массы тела или пожилые люди), демонстрирует, что стартовая доза данного препарата 24 мг/сут может привести к серьезным токсическим реакциям и отказу больных возобновить лечение, несмотря на изменение дозы. Таким образом, клиницистам необходимо руководствоваться своим мнением при выборе стартовой дозы, но их решения все же должны основываться на доказательствах того, что применение ленватиниба в начальной дозе 24 мг/сут обеспечивает лучшие результаты в условиях клинических испытаний [28]. Активный мониторинг и лечение НЯ, начатые сразу после назначения препарата, а также незамедлительная реакция лечащего врача на сообщение о НЯ позволяют улучшить приверженность пациентов к лечению. Интересными и перспективными в плане дальнейшего изучения являются вопросы об эффективности снижения дозы ленватиниба по сравнению с кратковременной его отменой в целях облегчения НЯ и о том, какая из этих стратегий лучше влияет на долгосрочные результаты лечения. С учетом индивидуальных особенностей пациентов в плане переносимости ленватиниба весьма многообещающей оказывается стратегия индивидуализации дозы препарата посредством мониторинга, что может помочь свести к минимуму неприятные побочные эффекты и обеспечить максимальную пользу больным [42, 43].

Результаты данного исследования могут быть ценными для клиницистов в процессе принятия решения

о назначении ленватиниба, однако следует обращать внимание и на такие показатели, как пол, индекс массы тела и значения скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, к факторам, которые потенциально могут повлиять на решение назначить ленватиниб, относятся скорость роста опухоли, симптомы, связанные с ней, и сопутствующие заболевания. Следует соблюдать осторожность при назначении ленватиниба у пациентов с опухолевой инфильтрацией жизненно важных органов, поскольку у них высок риск образования свищей и перфораций органов [35]. Локализация опухоли также важна: например, метастазы в мозг, кости, а также наличие плеврального выпота ассоциированы с худшим прогнозом [44–46] и могут потребовать быстрого назначения ленватиниба или начала местного лечения этих метастазов. Наконец, при назначении данного препарата клиницисты должны учитывать критерии включения, применявшиеся в исследовании SELECT, одним из которых было наличие измеримого заболевания с прогрессированием в соответствии с критериями Response Evaluation Criteria in Solid Tumors версии 1.1 в течение 12 мес после терапии радиоактивным йодом (несмотря на avidность радиоактивного йода на момент лечения) [13].

Заключение

Для пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ системная терапия ленватинибом является важным терапевтическим инструментом. Крайне важно, чтобы это лечение было оптимизировано и приносило максимальную клиническую пользу больным. Данные нескольких исследований указывают на то, что максимальный эффект достигается при раннем назначении ленватиниба, когда опухолевая нагрузка невелика. Оптимальная стартовая доза этого препарата для лечения РР-ДРЩЖ составляет 24 мг/сут, при необходимости дозу можно менять. Для преодоления токсических реакций, связанных с применением ленватиниба, нужна своевременная и надлежащая поддерживающая терапия, которая поможет свести к минимуму перерывы в приеме лекарственного средства и достигнуть максимальной эффективности. Изучение ленватиниба продолжается, например, в одном из текущих исследований 2-й фазы, где он использовался совместно с ИКТ пембролизумабом (NCT02973997). Цель данного исследования — оценить эффективность и безопасность применения ленватиниба в сочетании с пембролизумабом у пациентов, которые ранее не получали лечения ингибитором рецептора VEGF, и сравнить эти показатели с показателями пациентов, которым пембролизумаб был назначен после того, как у них возникло прогрессирование заболевания на фоне приема ленватиниба. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба показала свою эффективность при опухолях, в частности при раке эндометрия и почечно-клеточном раке [47, 48], и может быть также эффективна в отношении РР-ДРЩЖ.

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

1. Davies L., Welch H.G. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(4):317–22. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.1
2. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016;42:47–55. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.11.003
3. Bomeli S.R., LeBeau S.O., Ferris R.L. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(2):229–38. DOI: 10.1016/j.otc.2010.01.002
4. Filetti S., Durante C., Hartl D. et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856–83. DOI: 10.1093/annonc/mdz400
5. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985. DOI: 10.1155/2012/618985
6. Fleeman N., Houten R., Chaplin M. et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer* 2019;19(1):1209. DOI: 10.1186/s12885-019-6369-7
7. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6(6):267–79. DOI: 10.1177/1758834014548188
8. Aashiq M., Silverman D.A., Na'ara S. et al. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel)* 2019;11(9):1382. DOI: 10.3390/cancers11091382
9. Araque K.A., Gubbi S., Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res* 2020;52(8):562–77. DOI: 10.1055/a-1089-7870
10. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 2.2021. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
11. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9
12. Lenvima (lenvatinib) [prescribing information]. Nutley, NJ: Eisai Inc., 2021.
13. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470
14. Gianoukakis A.G., Dutcus C.E., Batty N. et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):699–704. DOI: 10.1530/ERC-18-0049
15. Matrone A., Campopiano M.C., Nervo A. et al. Differentiated thyroid cancer, from active surveillance to advanced therapy: toward a personalized medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;10:884. DOI: 10.3389/fendo.2019.00884
16. Tumino D., Frasca F., Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:312. DOI: 10.3389/fendo.2017.00312
17. Wassermann J., Bernier M.O., Spano J.P. et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *Oncologist* 2016;21(1):50–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0107
18. Tuttle R.M. Initial treatment of progressive differentiated thyroid cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(9):3–6.
19. Fukuda N., Takahashi S. Clinical indications for treatment with multi-kinase inhibitors in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(9):2279. DOI: 10.3390/cancers13092279
20. 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
21. Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D. et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2019;8(5):227–45. DOI: 10.1159/000502229
22. Ito Y., Onoda N., Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J* 2020;67(7):669–717. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0025
23. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):dju124. DOI: 10.1093/jnci/dju124
24. Song T., Wan Q., Yu W. et al. Pretreatment nutritional risk scores and performance status are prognostic factors in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Oncotarget* 2017;8(58):98974–84. DOI: 10.18632/oncotarget.21940
25. Suzuki C., Kiyota N., Imamura Y. et al. Exploratory analysis of prognostic factors for lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2019;41(9):3023–32. DOI: 10.1002/hed.25784
26. Taylor M.H., Takahashi S., Capdevila J. et al. Correlation of performance status and neutrophil-lymphocyte ratio with efficacy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib. *Thyroid* 2021;31(8):1226–34. DOI: 10.1089/thy.2020.0779
27. Tahara M., Kiyota N., Hoff A.O. et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2021;147:51–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.032
28. Brose M.S., Panaseykin Y., Konda B. et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;107(3):776–87. DOI: 10.1210/clinem/dgab1731
29. Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019;106:61–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.002
30. Hayato S., Shumaker R., Ferry J. et al. Exposure-response analysis and simulation of lenvatinib safety and efficacy in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(6):971–8. DOI: 10.1007/s00280-018-3687-4
31. Cabanillas M.E., Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Semin Oncol* 2019;46(1):57–64. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004
32. Reed N., Glen H., Gerrard G. et al. Expert consensus on the management of adverse events during treatment with lenvatinib for thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020;32(5):e145–53. DOI: 10.1016/j.clon.2019.11.010
33. Resteghini C., Cavalieri S., Galbiati D. et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):349–61. DOI: 10.1016/j.beem.2017.04.012
34. Costa R., Carneiro B.A., Chandra S. et al. Spotlight on lenvatinib in the treatment of thyroid cancer: patient selection and perspectives. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:873–84. DOI: 10.2147/DDDT.S93459

35. Valerio L., Giani C., Agate L. et al. Prevalence and risk factors of developing fistula or organ perforation in patients treated with lenvatinib for radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2021;10(5):399–407. DOI: 10.1159/000514182
36. Lamartina L., Ippolito S., Danis M. et al. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors: occurrence and risk factors of hemoptysis in refractory thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2733–41. DOI: 10.1210/jc.2015-4391
37. Iwasaki H., Toda S., Ito H. et al. A case of unresectable papillary thyroid carcinoma treated with lenvatinib as neoadjuvant chemotherapy. *Case Rep Endocrinol* 2020;2020:6438352. DOI: 10.1155/2020/6438352
38. Tsuboi M., Takizawa H., Aoyama M. et al. Surgical treatment of locally advanced papillary thyroid carcinoma after response to lenvatinib: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2017;41:89–92. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.10.010
39. Das A., Mahapatra S., Bandyopadhyay D. et al. Bleeding with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor: a network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103186. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103186
40. Brose M.S., Worden F.P., Newbold K.L. et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2692–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6472
41. Kiyota N., Robinson B., Shah M. et al. Defining radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy and safety of lenvatinib y radioiodine-refractory criteria in the SELECT trial. *Thyroid* 2017;27(9):1135–41. DOI: 10.1089/thy.2016.0549
42. Makihara R.A., Narita S.N., Yamamoto N. et al. Relationships between lenvatinib plasma concentration and toxicity in Japanese cancer patients [abstract]. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 9):ix23.
43. Verheijen R.B., Yu H., Schellens J.H.M. et al. Practical recommendations for therapeutic drug monitoring of kinase inhibitors in oncology. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(5):765–76. DOI: 10.1002/cpt.787
44. Gomes-Lima C.J., Wu D., Rao S.N. et al. Brain metastases from differentiated thyroid carcinoma: prevalence, current therapies, and outcomes. *J Endocr Soc* 2019;3(2):359–71. DOI: 10.1210/js.2018-00241
45. Liu M., Shen Y., Ruan M. et al. Notable decrease of malignant pleural effusion after treatment with sorafenib in radioiodine-refractory follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014;24(7):1179–83. DOI: 10.1089/thy.2013.0703
46. Nervo A., Ragni A., Retta F. et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues. *J Endocrinol Invest* 2021;44(3):403–19. DOI: 10.1007/s40618-020-01374-7
47. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
48. Makker V., Colombo N., Casado Herraez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330

Благодарности

Поддержка в написании статьи была оказана Sonal S. Joshi, доктором философии из Oxford PharmaGenesis Inc., Ньютаун, Пенсильвания, США. Финансирование исследования, расходы на публикацию и услуги по написанию были профинансированы компанией Eisai Inc., Натли, Нью-Джерси, США, а также Merck Sharp & Dohme Corp., дочерней компанией Merck & Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США.

Конфликт интересов

Lori J. Wirth: Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Blueprint Medicines, Eli Lilly, Eisai, Exelixis, Genentech, Loxo Oncology, Merck (консультирование), Iovance Biotherapeutics and PDS Biotechnology Corporation (другое – Комитет по мониторингу безопасности данных); Cosimo Durante: Eisai, Lilly (консультирование); Duncan J. Topliss: Bayer, Eisai (консультирование), Eisai, Lilly (финансирование исследований); Eric Winqvist Merck, Bayer, Eisai, Amgen, Roche (консультирование), Roche/Genentech, Merck, Pfizer, Eisai, Ayala Pharmaceuticals (финансирование исследований – инст.); Eyal Robenshtok: CTS, Neopharm, Roche, Bayer (консультирование, получение гонораров); Hiroyuki Iwasaki: Eisai, Bayer, Aska Pharmaceutical (получение гонораров); Markus Luster: Eisai, Exelixis, Sanofi Genzyme, Merck, Bayer (консультирование), Eisai, Sanofi Genzyme, Sanofi (другое – Бюро докладчиков); Rossella Elisei: Eisai, Exelixis, Sanofi Genzyme, LOXO (консультирование, другое – Бюро докладчиков); Sophie Leboulleux: Novartis, Sanofi Genzyme (финансирование исследований – инст.); Eisai, Bayer, Lilly (научно-консультативный совет); Makoto Tahara: Eisai, MSD, Bristol Myers Squibb, Rakuten Medical, Pfizer, AstraZeneca, Bayer, Ono Pharmaceutical (финансирование исследований), Eisai, MSD, Bristol Myers Squibb, Rakuten Medical, Pfizer, AstraZeneca, Bayer, Ono Pharmaceutical, Merck, Serono, LOXO (получение гонораров).

Вклад авторов

L.J. Wirth, C. Durante, D.J. Topliss, E. Winqvist, E. Robenshtok, H. Iwasaki, M. Luster, R. Elisei, S. Leboulleux, M. Tahara: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов для исследования и данных пациентов, сбор и/или агрегация данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-91-101



Отдаленное метастазирование альвеолярной рабдомиосаркомы параменингеальной локализации в поджелудочную железу у детей: серия клинических случаев

А.Д. Родина¹, В.Г. Поляков¹⁻³, Т.В. Горбунова^{1,3}, О.А. Меркулов¹, А.Л. Кашанина¹, А.А. Оджарова¹, А.М. Строганова¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

Рабдомиосаркома – злокачественное новообразование, развивающееся из эмбриональных мезенхимальных клеток. Заболеваемость данной патологией составляет 4,3 случая на 1 млн детского населения в год. Распространенность опухолевого процесса оценивается на основании данных комплексного обследования, включающего магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование первичного очага зон регионарного и отдаленного метастазирования, компьютерную томографию и радиоизотопные исследования. Общая 5-летняя выживаемость локализованной рабдомиосаркомы достигает 70 %. У 20–25 % пациентов при инициальной диагностике наблюдается отдаленное метастазирование в легкие, кости, костный мозг, что значительно ухудшает прогноз. Факторами крайне неблагоприятного прогноза течения альвеолярной рабдомиосаркомы являются возникновение регионарных и отдаленных метастазов до начала специфического лечения, диссеминация опухолевого поражения в процессе терапии, а также наличие транслокации участка 13q14. В публикациях имеются данные о высокой распространенности метастазов данного злокачественного новообразования в поджелудочную железу (11,2 %). При наличии метастатического поражения поджелудочной железы хирургическое вмешательство эффективно только в сочетании с химиолучевой терапией. Отдаленные результаты лечения данной когорты детей неудовлетворительные в связи с высоким риском развития рецидива и диссеминации опухоли.

Цель работы – изучение факторов риска, оценка методов и перспектив лечения детей с метастатическим поражением поджелудочной железы при альвеолярной рабдомиосаркомы параменингеальной локализации. В статье рассматриваются 3 клинических случая такого поражения. Мы хотим обратить внимание детских онкологов и рентгенологов на возможную связь развития метастазов в поджелудочную железу у детей с локализацией рабдомиосаркомы в области головы и шеи, что требует совершенствования протоколов обследования у этой группы пациентов.

Ключевые слова: дети, альвеолярная рабдомиосаркома, химиотерапия, лучевая терапия, метастазирование, поджелудочная железа

Для цитирования: Родина А.Д., Поляков В.Г., Горбунова Т.В. и др. Отдаленное метастазирование альвеолярной рабдомиосаркомы параменингеальной локализации в поджелудочную железу у детей: серия клинических случаев. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):91–101. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-91-101

Distant metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma with pancreatic parameningeal localization in children: clinical case series

A.D. Rodina¹, V.G. Polyakov¹⁻³, T.V. Gorbunova^{1,3}, O.A. Merkulov¹, A.L. Kashanina¹, A.A. Odzharova¹, A.M. Stroganova¹

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

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Anastasia Dmitrievna Rodina dr.rodinaAD@yandex.ru

Rhabdomyosarcoma is a malignant neoplasm that develops from embryonic mesenchymal cells, with an annual incidence of 4.3 cases per 1,000,000 children. The prevalence of the tumor process is estimated on the basis of data from a comprehensive examination, including magnetic resonance imaging with intravenous contrast, ultrasound examination of the primary focus of regional and distant metastasis zones, computed tomography and radioisotope studies. The overall 5-year survival rate for localized rhabdomyosarcoma reaches 70 %. During the initial diagnosis, distant metastasis to the lungs, bones, and bone marrow is detected, which significantly worsens the prognosis in 20–25 % of patients. The factors of an extremely unfavorable prognosis for the course of alveolar rhabdomyosarcoma are the occurrence of regional and distant metastases before the start of specific treatment, dissemination of the tumor lesion during treatment, and the presence of translocation of the 13q14 sector. Publications contain data on a high (11.2 %) prevalence of metastases of alveolar rhabdomyosarcoma in the pancreas. In the presence of metastatic lesions of the pancreas, surgical treatment is effective only in combination with chemoradiotherapy. Long-term results of treatment of this cohort of children are unsatisfactory due to the high risk of recurrence and dissemination of the tumor.

Aim. To study risk factors, evaluate methods and prospects for the treatment of children with metastatic pancreatic lesions in parameningeal alveolar rhabdomyosarcoma. The article considers three clinical cases of such a lesion. We would like to draw the attention of pediatric oncologists and radiologists to the possible association of metastases in the pancreas in children with localization of rhabdomyosarcoma in the head and neck region, which requires improvement of examination protocols in this group of patients.

Keywords: children, alveolar rhabdomyosarcoma, chemotherapy, radiation therapy, metastasis, pancreas

For citation: Rodina A.D., Polyakov V.G., Gorbunova T.V. et al. Distant metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma with pancreatic parameningeal localization in children: clinical case series. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022; 12(4):91–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-91-101

Введение

Злокачественные опухоли параменингеальной локализации представлены различными по морфологии новообразованиями, которые расположены в полости носа, носоглотке, околоносовых пазухах, подвисочной и крылонебной ямках, среднем ухе. Среди опухолей головы и шеи наиболее часто встречаемой нозологией у детей являются саркомы мягких тканей, при этом преобладает рабдомиосаркома (РМС) (60 % случаев). Данная патология представляет собой наиболее распространенный вариант сарком мягких тканей. Частота ее возникновения составляет 4,3 случая на 1 млн детей [1]. Наиболее распространенные гистологические варианты РМС – эмбриональный (60 %) и альвеолярный (20 %) [2].

Альвеолярный вариант РМС ассоциируется с крайне агрессивным течением заболевания и неблагоприятным исходом [3]. Частота генетических аномалий с участием гена *FOXO1* (*FKHR*) при этом варианте опухоли достигает 78 % [4]. Для определения детекции перестройки гена *FOXO1* используют метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) [5].

Исследователи детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) провели ретроспективный анализ пациентов, включенных в протоколы лечения детей с РМС группы высокого риска. Статус транслокации гена *FKHR* (13q14) коррелировал с кли-

ническими характеристиками при постановке диагноза, включая возраст, стадию, гистологическое строение опухоли и степень метастатического поражения [6].

Считается, что РМС чаще всего метастазирует в легкие, кости, костный, головной мозг и лимфатические узлы [7]. Метастазы в поджелудочной железе при альвеолярной РМС встречаются крайне редко.

В 1969 г. F.M. Enzinger и соавт. в ходе аутопсии изучили микроскопические препараты измененной поджелудочной железы и выявили метастатический процесс альвеолярной РМС [8].

Наиболее распространенными локализациями РМС являются область головы и шеи (25 % случаев) мочеполовой тракт (31 % случаев), конечности (13 % случаев) [9]. Реже опухоль локализуется в грудной стенке, органах брюшной полости [10].

Исследователи из детской больницы Калифорнийского университета (Сан-Франциско, США), Больницы для больных детей при Университете Торонто (Торонто, США) и Детской исследовательской больницы Св. Иуды (St. Jude Children's Research Hospital) (Мемфис, США) описали серию случаев альвеолярной РМС ($n = 71$) за период с 1998 по 2009 г. и выявили 8 пациентов с альвеолярной РМС и метастатическим поражением поджелудочной железы [11]. Во всех описанных в медицинской литературе случаях развития метастазов в поджелудочной железе наблюдалась альвеолярная РМС [8, 12].

Ген *IGF-II*, расположенный на коротком плече 11-й хромосомы, кодирует инсулиноподобный фактор роста 2 (*IGF-II*), который участвует в формировании мышечных волокон. Дефекты гена *IGF-II* способствуют гиперактивации белка *IGF-II*, тем самым активируя непрерывное клеточное деление, которое способствует злокачественной трансформации клеток. Мутации в гене *IGF-II* ассоциированы с синдромом Беквита–Видемана, РМС и нефробластомой [13].

Исследование О.М. El-Badry и соавт. показало, что в 13 из 14 случаев РМС отмечается высокий уровень экспрессии матричной РНК *IGF-II* и мРНК рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF-I*), которые, как считается, опосредуют влияние *IGF-II* на мышечные клетки. Эти данные свидетельствуют о том, что эндогенно продуцируемый *IGF-II* является фактором роста РМС [14].

Традиционные методы исследования, используемые для оценки распространенности опухолевого процесса при развитии РМС параменингеальной локализации, включают в себя магнитно-резонансную томографию (МРТ) основания черепа и головного мозга, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов шеи и органов брюшной полости, цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости. Однако КТ и МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием не всегда являются универсальными методами диагностики опухолевого поражения поджелудочной железы. Исследователи из Детской исследовательской больницы Св. Иуды сообщили, что проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), с ¹⁸фтор-дезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) позволило улучшить диагностический поиск отдаленных метастатических очагов при РМС. По их данным, метастазы в поджелудочной железе у пациентов с этой патологией, выявленные при ПЭТ-КТ, изначально не были визуализированы в ходе КТ и УЗИ органов брюшной полости [15]. G. Norman и соавт. также подтверждают тот факт, что ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ занимает важное место как в комплексном обследовании при инициальной диагностике опухолевого процесса, так и в оценке ответа на проводимое лечение [16]. В нескольких опубликованных исследованиях было показано, что добавление ПЭТ-КТ к традиционным методам диагностики увеличивает точность определения стадии заболевания [17–19].

Цель исследования — изучить факторы риска, оценить методы диагностики и перспективы лечения метастатического поражения поджелудочной железы при альвеолярной РМС параменингеальной локализации у детей.

Мы приводим серию клинических случаев метастатического поражения поджелудочной железы у пациентов с альвеолярной РМС параменингеальной

локализации, которым проводилось лечение в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (НИИ ДОиГ).

Клинический случай 1

Анамнез жизни. Мальчик М., 3 лет, от 1-й физиологической беременности, 1-х самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3180 г, рост — 50 см, 8 / 9 баллов по шкале Апгар. Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок рос и развивался согласно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острое респираторное заболевание. Вакцинация не проводилась. Онкологический анамнез неотягощен. Злокачественных новообразований в семье и у ближайших родственников, со слов мамы, нет.

Анамнез заболевания. Родители считают ребенка больным с июня 2018 г., когда впервые заметили отечность правой половины лица, слезостояние справа. Обратились к педиатру и офтальмологу по месту жительства. Рекомендовано дополнительное обследование, по результатам которого выявлено новообразование мягких тканей верхней челюсти. Родители пациента самостоятельно обратились за консультацией в НИИ ДОиГ, где было выполнено комплексное обследование, на основании которого поставлен диагноз: альвеолярная РМС параменингеальной локализации, T1bN0M0, III стадия. В ходе молекулярно-генетического исследования методом FISH с использованием флуоресцентного зонда FOXO1 Break Apart FISH Probe Kit (CytoTest, США) в 85 % опухолевых клеток обнаружена транслокация участка 13q14, характерная для альвеолярной РМС. В период с 24.07.2018 по 15.01.2019 пациент получил полную программную терапию по протоколу сарком мягких тканей (2015). С января 2019 г. находился в ремиссии.

По результатам контрольного обследования — МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием — в октябре 2019 г. выявлено накопление радиофармпрепарата (РФП) в узловом образовании правой подчелюстной слюнной железы, что было расценено как метастатическое поражение. После удаления метастатического очага в период с 31.10.2019 по 01.02.2020 ребенок получил полную программную противорецидивную терапию. Была достигнута повторная ремиссия.

По данным МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием в июле 2020 г. выявлено накопление РФП в медиальной прямой мышце правой орбиты (размеры новообразования 1,0 × 0,6 × 0,8 см), по данным КТ-исследования органов грудной полости — метастатическое поражение легочной ткани. В период с 31.07.2020 по 03.03.2021 ребенок получил полную программную противорецидивную терапию 3-й линии, после которой вновь достигнута ремиссия.

По результатам контрольного УЗИ органов брюшной полости в апреле 2021 г. в области левой половины тела и хвоста поджелудочной железы выявлено опухолевое новообразование размерами $4,4 \times 2,8 \times 3,2$ см, структура которого представлена гипо- и гиперэхогенными участками.

Физикальная диагностика. При осмотре состояние ребенка было средней степени тяжести за счет основного заболевания. Боль в животе не беспокоила, видимых клинических проявлений поражения поджелудочной железы и печени не отмечалось.

Проведенные обследования. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в теле и хвосте поджелудочной железы определялось объемное новообразование неправильной формы с четкими контурами размерами $\sim 6,1 \times 4,3 \times 3,7$ см. Структура новообразования неоднородная, солидная, при внутривенном контрастировании отмечалось умеренно интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата опухолью, в режиме DWI (diffusion weighted imaging, диффузионно-взвешенное изображение) наблюдалось ограничение диффузии опухолевым новообразованием (рис. 1).

По данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, проведенной 21.04.2021, отмечалось неравномерное накопление РФП в объемном новообразовании, исходящем из тела и хвоста поджелудочной железы (SUV_{max} — максимальный стандартизованный уровень захвата, maximum standardized uptake value — 5,6), размерами $6,0 \times 3,7$ см, которое оттесняло желудок латерально и кпереди, просвет желудка сохранен. Головка поджелудочной железы не увеличена, без дифференцируемых объемных образований и очагов повышенного накопления РФП. По ходу желудочно-кишечного

тракта наблюдалось фрагментарное неспецифическое накопление РФП (рис. 2).

По данным КТ органов грудной клетки отмечался рост узловых образований в области S_3 правого легкого ($с 1,3 \times 0,4$ до $2,2 \times 1,3$ см) и субплевральный очаг размером 0,6 см. В левом легком парамедиастинально выявлен узел размерами $2,0 \times 0,7$ см. По данным УЗИ лимфатических узлов шеи, МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием, а также цитологического исследования костного мозга и спинномозговой жидкости метастатического поражения не обнаружено.

После комплексной лучевой диагностики проведен консилиум детских онкологов и хирургов и в связи с прогрессированием заболевания, нарастанием резистентности опухоли и полным использованием куративных возможностей было принято решение о том, что специальное противоопухолевое лечение не показано.

Прогноз у данного ребенка крайне неблагоприятный. На момент написания статьи он скончался, период дожития составил 4 мес. На момент смерти возраст ребенка — 4 года.

Клинический случай 2

Анамнез жизни. Мальчик Б., 10 лет, от 1-й физиологической беременности, 1-х самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3420 г, рост — 53 см, 8/8 баллов по шкале Апгар. Период новорожденности протекал без особенностей. Рос и развивался согласно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острое респираторное заболевание, ветряная оспа в возрасте 5 лет. Проведена вакцинация согласно Национальному календарю

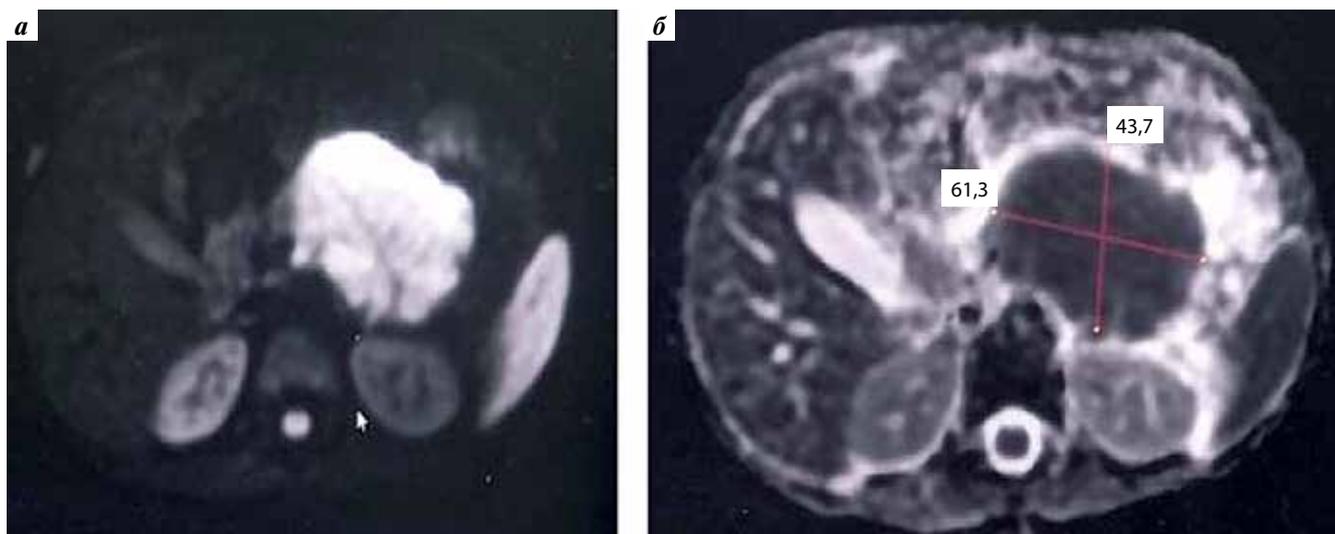


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациента М., 3 лет. Метастаз альвеолярной рабдомиосаркомы в теле и хвосте поджелудочной железы размерами $6,1 \times 4,3 \times 3,7$ см: а — в режиме DWI (diffusion weighted imaging, диффузионно-взвешенное изображение); б — ADC-карта (ADC — apparent diffusion coefficient, измеряемый коэффициент диффузии), построенная на основании результатов DWI

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of patient M., 3 years old. Metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma in the body and tail of the pancreas sized $6,1 \times 4,3 \times 3,7$ cm: а — DWI (diffusion weighted imaging) mode; б — ADC (apparent diffusion coefficient) map, built on the basis of DWI results

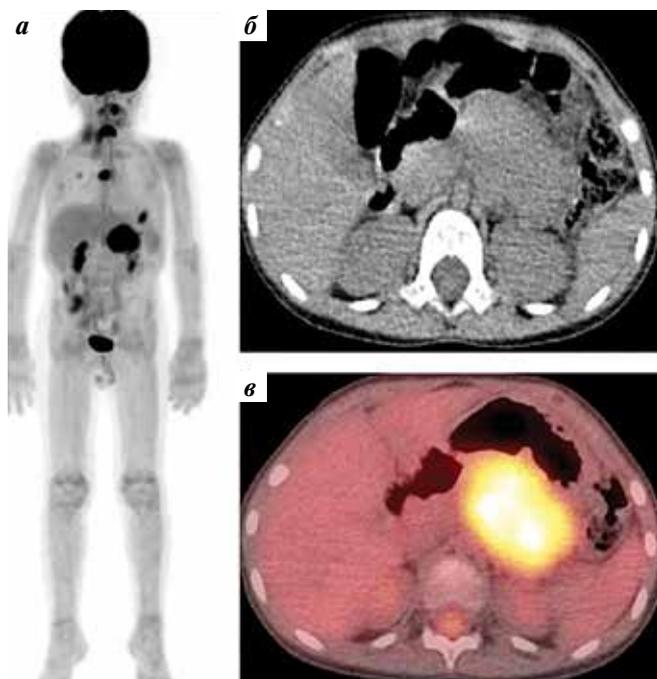


Рис. 2. Дополнительные исследования пациента М., 3 лет: а – повышение накопления ^{18}F фтордезоксиглюкозы в объемном новообразовании, исходящем из тела и хвоста поджелудочной железы, во фронтальной проекции на позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ); б – проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection, MIR) на уровне метастаза в поджелудочной железе в режиме КТ в аксиальной проекции; в – проекция MIR на уровне метастаза в поджелудочной железе в совмещенном режиме ПЭТ-КТ в аксиальной проекции

Fig. 2. Additional studies of the patient M., 3 years old: а – increased accumulation of ^{18}F fluorodeoxyglucoses in a volumetric neoplasm originating from the body and tail of the pancreas in the frontal projection on a positron emission tomography – computed tomography (PET-CT) study; б – projection of the maximum intensity projection (MIR) at the level of pancreas metastasis in the CT mode in the axial projection; в – MIR at the level of metastasis in the combined PET-CT mode in the axial projection

прививок. Онкологический анамнез неотягощен. Злокачественных новообразований в семье и у ближайших родственников ребенка, со слов мамы, нет.

Анамнез заболевания. Мама считает ребенка больным с августа 2017 г., когда заметила появление периодических эпизодов обострения конъюнктивита и ринита. На фоне противовоспалительной терапии выявлено увеличение лимфатических узлов шеи. Пациент направлен в НИИ ДОиГ для диагностики и дальнейшего лечения. Было выполнено комплексное обследование, на основании которого поставлен диагноз: альвеолярная РМС параназальной локализации, метастатическое поражение лимфатических узлов шеи с 2 сторон, грудины и позвонков VI, X, Th, T2bN1M1, IV стадия. В ходе молекулярно-генетического исследования методом FISH с использованием флуоресцентного зонда FOXO1 Break Apart FISH Probe Kit (CytoTest, США) в 80 % опухолевых клеток обнаружена транслокация участка 13q14, характерная для альвеолярной РМС.

В период с 25.10.2017 по 21.01.2019 ребенок получил полную программную терапию по протоколу сарком мягких тканей группы высокого риска (2015). По данному протоколу проводится 18 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме по схеме VAC / VDC / IE / VIR (винкристин в дозе $1\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й, 8-й и 15-й дни, циклофосфан в дозе $1200\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день, дактиномицин в дозе $0,045\text{ мг}/\text{кг}$ в 1-й день; винкристин в дозе $1\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й, 8-й и 15-й дни, доксорубицин в дозе $37,5\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й и 2-й дни, циклофосфан в дозе $1200\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день; ифосфамид в дозе $1800\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1–5-й дни, этопозид в дозе $100\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1–5-й дни; винкристин в дозе $1\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й, 8-й и 15-й дни, иринотекан в дозе $50\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1–5-й дни).

В январе 2019 г. зарегистрирована ремиссия. С апреля 2020 г. ребенка периодически стали беспокоить боли в животе, отмечались тошнота, однократная рвота. По результатам комплексного обследования по месту жительства обнаружено объемное новообразование головки поджелудочной железы. 06.05.2020 выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопической биопсии опухоли поджелудочной железы с целью морфологической верификации. По данным гистологического заключения – РМС. Пациент направлен в НИИ ДОиГ для дополнительного обследования и противорецидивного лечения.

Физикальная диагностика. При поступлении в НИИ ДОиГ состояние ребенка было тяжелым за счет основного заболевания. Отмечалась выраженная боль в животе (6–7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) интенсивности боли). Кожные покровы и видимые слизистые бледно-лимонного цвета. Живот увеличен за счет объемного образования, край печени плотный, эластичный, выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Отмечаются обесцвечивание кала и потемнение мочи. На момент установления рецидива заболевания возраст ребенка – 10 лет.

Проведенные обследования. Для подтверждения рецидива заболевания в условиях НИИ ДОиГ проведено комплексное обследование пациента. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 14.05.2021 в головке поджелудочной железы выявлено объемное новообразование неправильной формы с нечеткими контурами размерами $\sim 7,2 \times 5,7 \times 7,2\text{ см}$. Структура образования неоднородная, солидная. При внутривенном контрастировании отмечается умеренно интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата опухолью. Паренхима тела и хвоста поджелудочной железы не изменена, вирсунгов проток увеличен (размеры на момент исследования $0,2 \times 0,3\text{ см}$). Выявлено, что чревный ствол и начальные отделы его ветвей, верхняя брыжеечная артерия, воротная вена проходят в толще образования, также определяются частично сливающиеся парааортальные, паракавальные и аортокавальные лимфатические узлы размерами $2,6 \times 1,3 \times 3,7\text{ см}$ (за нижней полой веной на уровне правой почечной ножки).

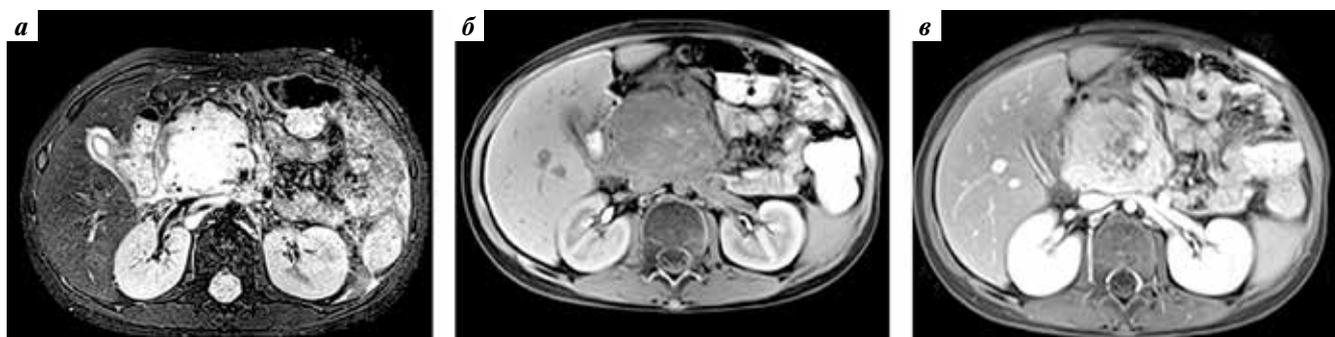


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациента Б., 10 лет, при инициальной диагностике: а – в режиме Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б – в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани до введения контрастного препарата; в – в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. Метастаз альвеолярной рабдомиосаркомы в головке поджелудочной железы размерами 7,2 × 5,7 × 7,2 см

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of patient B., 10 years old, at initial diagnosis: a – in T2 WI mode with signal suppression from adipose tissue; б – in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue before the introduction of a contrast agent; в – in T1 with suppression of the signal from adipose tissue after the administration of a contrast agent. Metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma in the head of the pancreas, sized 7,2 × 5,7 × 7,2 cm

Правая почечная артерия проходит в толще опухоли (рис. 3).

По данным МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием от 14.05.2020 данных, свидетельствующих о локальном рецидиве заболевания, не получено. При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства на уровне головки поджелудочной железы определяется узловое опухолевое новообразование размерами 6,2 × 5,9 × 7,1 см с нечетким неровным контуром, пониженной эхогенности, неоднородной солидной структуры. В ходе УЗИ лимфатических узлов шеи, КТ органов грудной клетки, цитологического исследования костного мозга и спинномозговой жидкости метастатического поражения не выявлено. Для оценки распространенности патологического процесса также выполнена сцинтиграфия костей и мягких тканей. На планарных сцинтиграммах от 13.05.2021 видимые изменения отсутствуют, характер распределения РФП соответствует возрасту.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с ^{18}F -ФДГ от 20.05.2020 (рис. 4) показала неравномерное накопление РФП в опухолевом забрюшинном новообразовании (до SUV_{max} 9,19) размерами ~8,3 × 6,5 × 8,2 см, расположенном под головкой и телом поджелудочной железы без четкой границы с ними, которое сливается с конгломератами лимфатических узлов парапанкреатической клетчатки и лимфатических узлов на уровне сосудистых ножек почек (SUV_{max} 6,50–7,82).

На расширенном консилиуме детских онкологов в связи с крайне неблагоприятным витальным прогнозом и по жизненным показаниям на I-м этапе решено провести химиотерапевтическое лечение. Ребенку выполнено 6 курсов системной химиотерапии в альтернирующем режиме: топотекан в дозе 2 мг/м² в 1–3-й дни, карбоплатин в дозе 250 мг/м² в 4–5-й дни, циклофосфан в дозе 1500 мг/м² в 1–3-й дни, этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–3-й дни, карбоплатин в дозе 250 мг/м² в 4–5-й дни.

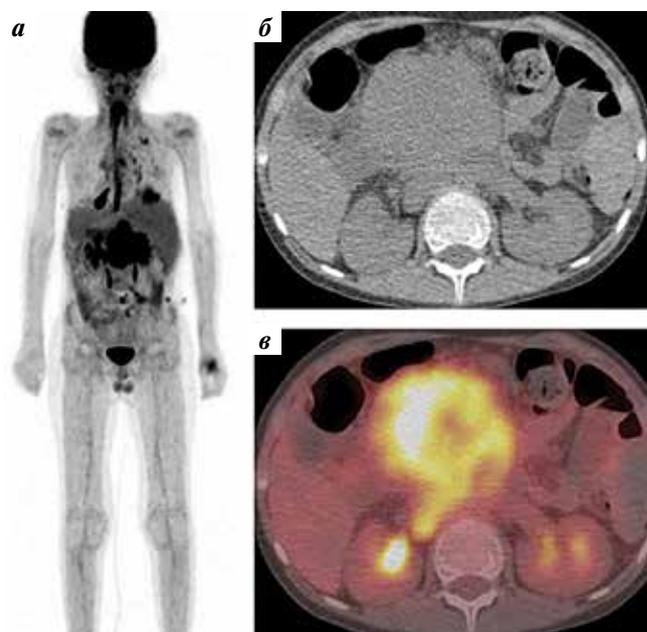


Рис. 4. Дополнительные исследования пациента Б., 10 лет: а – повышение накопления ^{18}F фтордезоксиглюкозы в объемном забрюшинном новообразовании во фронтальной проекции на позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ); б – проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection, MIR) на уровне метастаза в поджелудочной железе в режиме КТ в аксиальной проекции; в – проекция MIR на уровне метастаза в поджелудочной железе в совмещенном режиме ПЭТ-КТ в аксиальной проекции

Fig. 4. Additional studies of patient B., 10 years old: a – increased accumulation of ^{18}F fluorodeoxyglucoses in a volumetric retroperitoneal neoplasm in the frontal projection on a positron emission tomography – computed tomography (PET-CT) study; б – maximum intensity projection (MIR) at the level of metastasis in the pancreas in the CT mode in the axial projection; в – MIR at the level of pancreas metastasis in the combined PET-CT mode in the axial projection

По данным контрольной МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением после 6 курсов системной химиотерапии отмечено уменьшение размеров

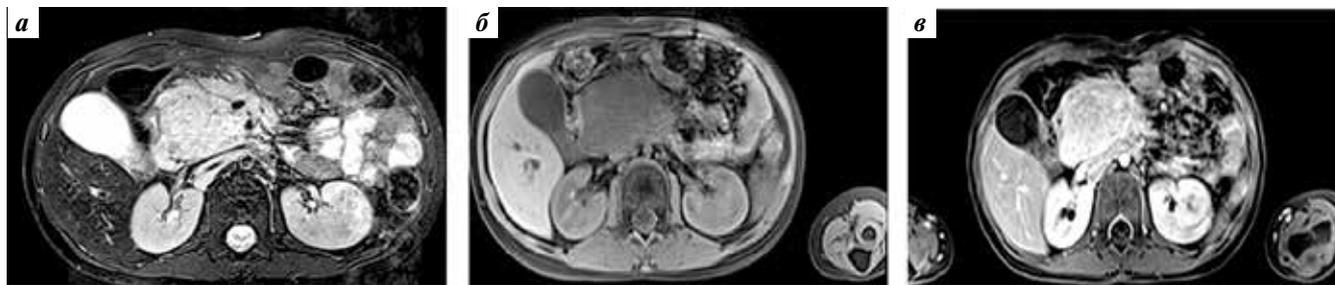


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография пациента Б., 10 лет, при инициальной диагностике: а — в режиме T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б — в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани до введения контрастного препарата; в — в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. Метастаз альвеолярной рабдомиосаркомы в головке поджелудочной железы размерами 7,2× 5,7× 7,2 см

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of patient B., 10 years old, at initial diagnostic: a — in T2 WI mode with suppression of the signal from adipose tissue; б — in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue before the introduction of a contrast agent; в — in T1 with suppression of the signal from adipose tissue after injection of a contrast agent. Metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma in the head of the pancreas, measuring 7.2× 5.7× 7.2 cm

забрюшинного новообразования в области головки поджелудочной железы на 28 %: до размеров 6,8 × 6,7 × 7,2 см, однако сохранялись распространение опухоли в ворота печени и нарушение оттока желчи. Выявлено, что чревный ствол и начальные отделы его ветвей, верхняя брыжеечная артерия, воротная вена, правая почечная ножка и начальные отделы левой почечной ножки проходят в толще новообразования (рис. 5).

На этапе консолидации планировалось проведение лучевой терапии, однако во время предлучевой подготовки 14.12.2020 у ребенка были отмечены нарастание желтухи, выраженный болевой синдром.

По данным комплексного обследования получены данные о развитии острого панкреатита, токсического гепатита. Также отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухолевых узлов головки поджелудочной железы (до 11,7 × 10,0 × 6,4 см). За время наблюдения и проведенной терапии в условиях отделения состояние ребенка стабилизировалось, однако оставалось тяжелым. Стабилизация достигнута за счет частичного купирования болевого синдрома, уменьшения желтухи, снижения уровня билирубина.

В связи с прогрессированием заболевания и риском развития летальных осложнений проведение специально-противоопухолевого лечения было прекращено.

Прогноз у данного ребенка крайне неблагоприятный. На момент написания статьи ребенок скончался, период дожития составил 15 мес.

Клинический случай 3

Анамнез жизни. Мальчик К., 3 лет, от 4-й беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета, неспецифического кольпита, от 2-х самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3040 г, рост — 49 см, 8 / 9 баллов по шкале Апгар. Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок рос и развивался согласно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острое респираторное заболевание. Онкологичес-

кий анамнез не отягощен. Злокачественных новообразований в семье и у ближайших родственников ребенка, со слов мамы, нет.

Анамнез заболевания. С середины марта 2019 г. мама заметила появление припухлости в области правого верхнего века. Обратились к педиатру и офтальмологу по месту жительства. Было рекомендовано дополнительное обследование, по данным которого выявлено новообразование правой орбиты размерами 3,4 × 2,1 × 2,4 см. Ребенок комплексно обследован в НИИ ДООГ. Поставлен диагноз: альвеолярная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, T2bN0M0, III стадия. В ходе молекулярно-генетического исследования транслокации гена FKHR (13q14) методом FISH с использованием флуоресцентного зонда FOXO1 Break Apart FISH Probe Kit (CytoTest, США) в 50 % опухолевых клеток была обнаружена транслокация участка 13q14, характерная для альвеолярной РМС. В период с 14.05.2019 по 20.12.2019 пациент получил полную программную терапию по протоколу RMS-2005 группы высокого риска. С декабря 2019 г. находился в ремиссии.

По результатам контрольной МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием, проведенной в июле 2020 г., обнаружено накопление РФП в виде появления новообразования в правой орбите, распространяющегося в правый кавернозный синус, правые отделы решетчатого лабиринта и основную пазуху, размерами ~5,1 × 3,5 × 3,4 см. С учетом признаков рецидива опухоли в период с 23.07.2020 по 02.03.2021 проведена полная программная противорецидивная терапия. С марта 2021 г. ребенок находился в ремиссии.

По результатам контрольного УЗИ органов брюшной полости, выполненного в июле 2021 г., в области тела поджелудочной железы, больше справа, выявлен гипоехогенный участок неоднородной структуры размерами 1,8 × 1,8 × 2,4 см с нечеткими неровными контурами.

Физикальная диагностика. При осмотре состояние ребенка было средней степени тяжести за счет

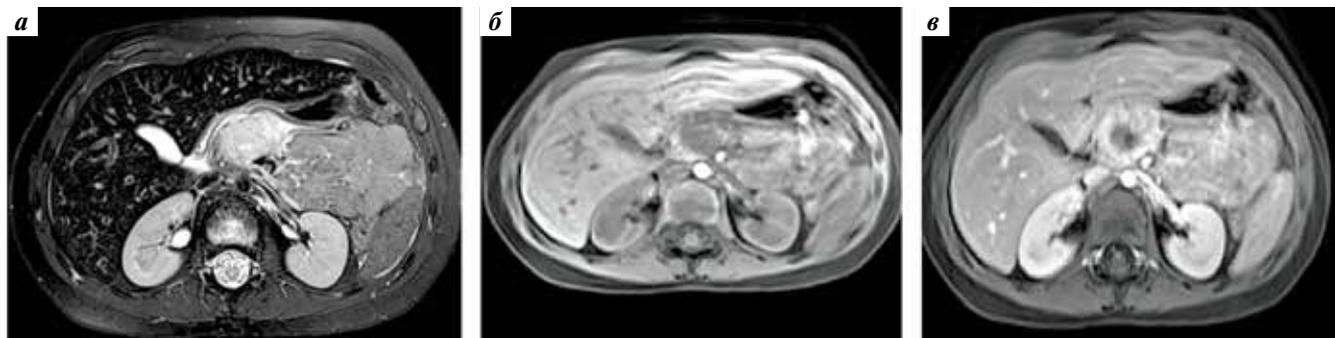


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография пациента К., 3 лет, при инициальной диагностике: а – в режиме Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б – в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани до введения контрастного препарата; в – в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. Метастаз альвеолярной рабдомиосаркомы на границе головки и тела поджелудочной железы размерами 3,2 × 2,3 × 3,7 см

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of patient K., 3 years old, at initial diagnostics: a – in T2 WI mode with suppression of the signal from adipose tissue; б – in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue before the introduction of a contrast agent; в – in T1 with suppression of the signal from adipose tissue after injection of a contrast agent. Metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma at the border of the head and body of the pancreas, measuring 3.2 × 2.3 × 3.7 cm

основного заболевания. Боль в животе не беспокоила, видимых клинических проявлений поражения поджелудочной железы и печени не было.

Проведенные обследования. Для подтверждения 2-го рецидива заболевания в условиях НИИ ДОиГ проведено комплексное обследование. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на границе головки и тела поджелудочной железы выявлено округлое новообразование солидной структуры с некрозом в центральных отделах размерами ~3,2 × 2,3 × 3,7 см. При внутривенном контрастировании отмечалось накопление контрастного препарата в солидном компоненте опухоли (рис. 6).

По данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ от 21.04.2021 отмечено неравномерное накопление РФП в новообразовании неоднородной структуры размерами 3,7 × 2,4 см на границе тела и головки поджелудочной железы (SUV_{max} 4,98). Диффузно повышено накопление РФП в теле и хвосте поджелудочной железы до SUV_{max} 2,14 без видимых изменений по данным КТ (рис. 7). Также отмечено накопление РФП в костях ключицы, верхних и нижних конечностей, теле позвонка C_4 и ключицах. Данные изменения соответствуют метастатическому поражению костей и костного мозга.

На консилиуме детских онкологов решено на 1-м этапе начать лекарственное лечение. Ребенку проведены 4 курса системной химиотерапии по схеме ISE: этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни, ифосфамид в дозе 1800 мг/м² в 1–5-й дни, карбоплатин в дозе 500 мг/м² в 5-й день.

При оценке опухолевого статуса после 4-го курса химиотерапии достигнута полная регрессия метастатического очага в поджелудочной железе и частичная регрессия опухолевого процесса в костях (рис. 8).

На следующем этапе проведен курс лучевой терапии метастатических очагов с параллельным проведением химиотерапии препаратом топотекан в монорежиме в дозе 0,75 мг/м² в 1–5-й дни. По результатам

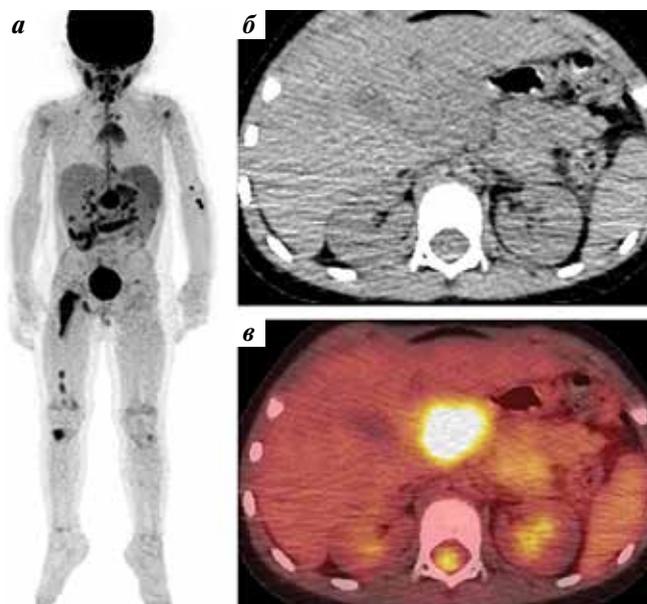


Рис. 7. Дополнительные исследования пациента К., 3 лет: а – повышение накопления ^{18}F фтордезоксиглюкозы в объемном новообразовании на границе тела и головки поджелудочной железы во фронтальной проекции на позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ); б – проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection, MIR) на уровне метастаза в поджелудочной железе в режиме КТ в аксиальной проекции; в – проекция MIR на уровне метастаза в поджелудочной железе в совмещенном режиме ПЭТ-КТ в аксиальной проекции

Fig. 7. Additional studies of patient K., 3 years old: a – increased accumulation of ^{18}F fluorodeoxyglucoses in a volumetric neoplasm at the border of the body and head of the pancreas in the frontal projection on a positron emission tomography – computed tomography study (PET-CT); б – maximum intensity projection (MIR) at the level of pancreas metastasis in the CT mode in the axial projection; в – MIR at the level of metastasis in the pancreas in the combined PET-CT mode in the axial projection

контрольной МРТ всего тела с внутривенным контрастированием отмечена отрицательная динамика в виде появления и увеличения узловых новообразований в нижней

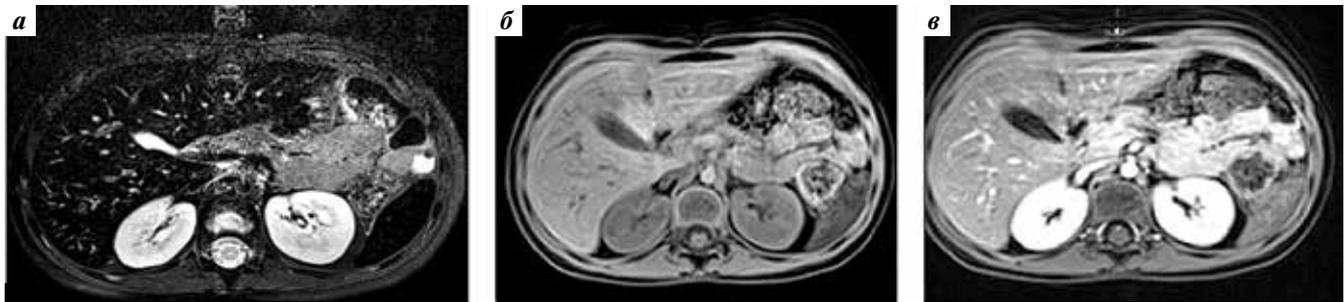


Рис. 8. Магнитно-резонансная томография пациента К., 4 лет, после 4 курсов химиотерапии: а – в режиме Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б – в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани до введения контрастного препарата; в – в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. Головка поджелудочной железы незначительно увеличена, бугристая, без достоверных признаков узловых образований

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of patient K., 4 years old, after 4 cycles of chemotherapy: a – in T2 WI mode with suppression of the signal from adipose tissue; б – in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue before the introduction of a contrast agent; в – in T1 with suppression of the signal from adipose tissue after injection of a contrast agent. The head of the pancreas is slightly enlarged, bumpy, without reliable signs of nodular formations

трети правой бедренной кости и на границе головки и тела поджелудочной железы. В связи с прогрессированием опухолевого процесса и исчерпанностью противоопухолевой терапии лечение прекращено.

Прогноз у данного пациента неблагоприятный. Ребенок находится под наблюдением педиатра, детского онколога и врача паллиативной медицины по месту жительства.

Обсуждение

В нашей небольшой когорте пациентов с альвеолярной РМС параменингеальной локализации наблюдалось метастатическое поражение поджелудочной железы. Прогноз у таких больных крайне неблагоприятный. Два пациента умерли от прогрессирования заболевания, 1 пациент в настоящее время получает курс химиотерапии.

Метастазы в поджелудочной железе у 2 пациентов были клинически бессимптомными; диагноз установлен при проведении планового УЗИ органов брюшной полости, а также в ходе более прицельных методов исследования, таких как МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. У 1 больного наблюдались симптомы обструктивной желтухи.

У 2 пациентов метастатический очаг определялся в головке поджелудочной железы, у 1 – в ее теле. У 1 больного наблюдалось сопутствующее расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков.

У 1 пациента было изолированное поражение поджелудочной железы без метастатического поражения других частей тела, у 2 – поражение поджелудочной железы и метастазы в легких, костях и костном мозге. Метастазы в других органах диагностированы одновременно с метастазами в поджелудочной железе. Однако их наличие в поджелудочной железе нельзя считать независимым неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку они обычно возникали на фоне распространенного опухолевого процесса.

При проведении МРТ органов брюшной полости метастазы в поджелудочной железе имели высокий сигнал в режиме Т2-ВИ и низкий – в режиме Т1-ВИ по сравнению с окружающей паренхимой поджелудочной железы. В режиме диффузионно-взвешенных изображений (diffusion weighted imaging, DWI) отмечалось ограничение диффузии солидным компонентом опухоли.

В соответствии с рекомендациями COG, диагностика распространенности сарком мягких тканей для оценки состояния органов брюшной полости предполагает проведение КТ или МРТ. Национальный институт онкологии (National Cancer Institute, NCI) США включил выполнение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в комплексное обследование детей с подозрением на злокачественное новообразование. Результаты ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ подтвердили наличие метастатического очага в поджелудочной железе у всех пациентов. При стартовом исследовании, выполненном до начала лечения, у них выявлена гипераккумуляция РФП в образовании поджелудочной железы. Двум пациентам ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ проведена в процессе лекарственной терапии с целью оценки ее динамики. Однако из-за малого числа больных получить статистически достоверные данные на сегодняшний момент невозможно.

Интерпретация результатов морфологических и молекулярно-генетических исследований опухолевого материала, представленная в нашей работе, основана на обнаружении маркеров, которые встречаются при альвеолярной РМС. Они упоминаются и в других работах [6]. При молекулярно-генетическом исследовании транслокации гена *FKHR* (13q14) методом FISH с использованием флуоресцентного зонда FOXO1 Break Apart FISH Probe Kit (CytoTest, США) у всех пациентов обнаружена транслокация участка 13q14, характерная для альвеолярной РМС. По нашим данным, наличие такой транслокации в более чем 80 % опухолевых клеток отрицательно влияет на прогноз заболевания,

однако небольшое количество наблюдений не позволяет получить достоверные сведения.

Исследователи из Sackler School of Medicine (Тель-Авив, Израиль) предположили, что перестройка гена *FOXO1* при альвеолярной РМС может индуцировать транскрипцию IGF-I и других факторов роста, что дополнительно наводит на мысль об аутокринных механизмах клеточной пролиферации [20].

Поджелудочная железа находится под влиянием IGF и IGF-подобных белков. Такие генетические взаимосвязи повышают вероятность того, что поджелудочная железа может быть мишенью мультисистемного опухолевого поражения при альвеолярной РМС.

Заключение

Заболеемость РМС составляет примерно 4,3 случая на 1 млн детского населения. Для определения стадии заболевания и планирования лечения необходима не только оценка состояния костных структур и мягких тканей основания черепа, наличия интракраниально-

го распространения, регионарных метастазов, но и выявление отдаленных метастатических очагов.

Остается дискуссионным вопрос о целесообразности проведения ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики отдаленных метастатических очагов при РМС. В медицинской литературе имеется небольшое количество работ, указывающих как на успешное, так и на неудачное применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Наши данные показали, что этот метод обладает превосходной диагностической точностью. Таким образом, включение в стандарт исследования органов брюшной полости ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при РМС параингазальной локализации, возможно, улучшит показатели выживаемости за счет более раннего выявления метастатического процесса или рецидива заболевания.

Наш клинический опыт подтверждает важность оценки состояния органов брюшной полости у пациентов с опухолями головы и шеи и для ранней диагностики метастатического поражения и совершенствования протоколов обследования у этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sultan I., Qaddoumi I., Yaser S. et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2, 600 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3391–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7483
- Ognjanovic S., Linabery A.M., Charbonneau B. et al. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975–2005. *Cancer* 2009;115(18):4218–26. DOI: 10.1002/ncr.24465
- Pappo A.S., Shapiro D.N., Crist W.M. Rhabdomyosarcoma. Biology and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(4):953–72. DOI: 10.1016/S0031-3955(05)70539-3
- Шарлай А.С., Ботиралиева Г.К., Друй А.Е. и др. Распространенность аномалий гена *FOXO1* в группе круглоклеточных рабдомиосарком с альвеолярной морфологией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(4):82–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87
- Sharlai A.S., Botiraliyeva G.K., Druy A.E. et al. Prevalence of *FOXO1* gene abnormalities in a group of round-cell rhabdomyosarcomas with alveolar morphology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(4):82–7. (In Russ.) DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87
- Thway K., Wang J., Wren D. et al. The comparative utility of fluorescence in situ hybridization and reverse transcription-polymerase chain reaction in the diagnosis of alveolar rhabdomyosarcoma. *Virchows Arch* 2015;467(2):217–24. DOI: 10.1007/s00428-015-1777-9
- Rudzinski E.R., Anderson J.R., Chi Y.Y. et al. Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):10.1002/pbc.26645. DOI: 10.1002/pbc.26645
- Dagher R., Helman L. Rhabdomyosarcoma: an overview. *Oncologist* 1999;4:34–44.
- Enzinger F.M., Shiraki M. Alveolar rhabdomyosarcoma. An analysis of 110 cases. *Cancer* 1969;24(1):18–31. DOI: 10.1002/1097-0142(196907)24:1<18:AID-CNCR2820240103>3.0.CO;2-5
- Maurer H.M., Gehan E.A., Beltangady M. et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 1993;71(5):1904–22. DOI: 10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1904::aid-cnrcr2820710530>3.0.co;2-x
- Crist W., Gehan E.A., Ragab A.H. et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13(3):610–30. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.3.610
- Jha P., Frölich A.M.J. Unusual association of alveolar rhabdomyosarcoma with pancreatic metastasis: emerging role of PET-CT in tumor staging. *Pediatr Radiol* 2010;40(8):1380–6. DOI: 10.1007/s00247-010-1572-3
- Khalbuss W.E., Gherson J., Zaman M. Pancreatic metastasis of cardiac rhabdomyosarcoma diagnosed by fine needle aspiration. A case report. *Acta Cytol* 1999;43(3):447–51. DOI: 10.1159/000331098
- Scott J., Cowell J., Robertson M.E. et al. Insulin-like growth factor-II gene expression in Wilms' tumour and embryonic tissues. *Nature* 1985;317(6034):260–2. DOI: 10.1038/317260a0
- El-Badry O.M., Minniti C., Kohn E.C. et al. Insulin-like growth factor II acts as an autocrine growth and motility factor in human rhabdomyosarcoma tumors. *Cell Growth Differ* 1990;1(7):325–31.
- McCarville M.B., Christie R., Daw N.C. et al. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR* 2005;184(4):1293–304. DOI: 10.2214/ajr.184.4.01841293
- Norman G., Fayter D., Lewis-Light K. et al. An emerging evidence base for PET-CT in the management of childhood rhabdomyosarcoma: systematic review. *BMJ Open* 2015;5(1):e006030. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006030
- Tateishi U., Hosono A., Makimoto A. et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med* 2009;23(2):155–61. DOI: 10.1007/s12149-008-0219-z
- Völker T., Denecke T., Steffen I. et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5435–41. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2473
- Kleis M., Daldrup-Link H., Matthay K. et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(1):23–36. DOI: 10.1007/s00259-008-0911-1
- Ayalon D., Glasser T., Werner H. Transcriptional regulation of IGF-I receptor gene expression by the PAX3-FKHR oncoprotein. *Growth Horm IGF Res* 2001;11(5):289–97. DOI: 10.1054/ghir.2001.0244

Вклад авторов

А.Д. Родина: участие в лечении, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
В.Г. Поляков: разработка концепции лечения, научное и практическое руководство, научное и литературное редактирование;
Т.В. Горбунова: разработка концепции лечения, научное и литературное редактирование;
О.А. Меркулов: хирургическое сопровождение пациентов;
А.Л. Кашанина: интерпретация данных МРТ, подбор иллюстративного материала, написание текста статьи;
А.А. Оджарова: проведение и интерпретация описания результатов ПЭТ-КТ, подбор иллюстративного материала, написание текста статьи;
А.М. Строганова: проведение молекулярно-генетических исследований, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contribution

A.D. Rodina: participation in treatment, literature review on the topic of the article, article writing;
V.G. Polyakov: development of the concept of treatment, scientific and practical guidance, scientific and literary editing;
T.V. Gorbunova: development of the concept of treatment;
O.A. Merkulov: surgical support of patients;
A.L. Kashanina: interpretation of MRI results, selection of illustrative material, article writing;
A.A. Odzharova: conducting and interpreting the description of PET-CT results, selecting illustrative materials, article writing;
A.M. Stroganova: conducting molecular genetic studies, preparation of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Родина / A.D. Rodina: <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>
В.Г. Поляков / V.G. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>
Т.В. Горбунова / T.V. Gorbunova: <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>
О.А. Меркулов / O.A. Merkulov: <http://orcid.org/000-0002-8533-0724>
А.А. Оджарова / A.A. Odzharova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>.
А.М. Строганова / A.M. Stroganova: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

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

От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

Written voluntary informed consent was obtained from the parents of the patients for the use of medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Статья поступила: 06.09.2022. **Принята к публикации:** 30.10.2022.

Article submitted: 06.09.2022. **Accepted for publication:** 30.10.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-102-108



Клиническое наблюдение метастатического базальноклеточного рака кожи с поражением костей скелета

А.П. Поляков, А.В. Бухаров, Д.А. Мирошниченко

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

Контакты: Дарья Андреевна Мирошниченко dariamiroshnichenko1996@gmail.com

В мировой литературе крайне редко описываются случаи отдаленного метастазирования базальноклеточного рака кожи. Вероятно, это связано с местно-распространенным характером роста данного гистологического типа опухоли, а также с усовершенствованием методов радикального лечения. Однако, несмотря на развитие диагностических методов и тактик терапии, при лечении большого числа пациентов, особенно при расположении первичного опухолевого очага на коже головы и шеи, специалисты выбирают менее эффективные и не всегда радикальные методы. В свою очередь, нерадикальное удаление первичного опухолевого очага не только затрудняет локальный контроль над заболеванием, но и приводит к лимфогенному и гематогенному распространению опухолевых клеток, а также к появлению системных метастатических очагов.

В статье описан клинический случай метастатического поражения костей скелета, а именно грудных позвонков, при базальноклеточном раке кожи периорбитальной области через 11 лет после выявления первичного опухолевого очага.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, метастатический базальноклеточный рак кожи, отдаленные метастазы

Для цитирования: Поляков А.П., Бухаров А.В., Мирошниченко Д.А. Клиническое наблюдение метастатического базальноклеточного рака кожи с поражением костей скелета. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):102–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-102-108

Metastatic basal cell skin cancer with distant metastatic skeletal lesions: a clinical case report

A.P. Polyakov, A.V. Buharov, D.A. Miroshnichenko

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskij proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Daria Andreevna Miroshnichenko dariamiroshnichenko1996@gmail.com

Clinical cases of distant metastasis of basal cell skin cancer are extremely rarely described in the international publications. This is probably due to the specific locally advanced growth of this histological type of tumor, as well as to the improvement of radical treatment methods for this group of patients. However, despite the development of both diagnostic research methods and treatment tactics, a large number of patients, especially when the primary tumor is located on the face and neck region, choose less effective and not always radical methods of treatment. In turn, non-radical removal of the primary tumor leads not only to difficulties in local control of the disease, but also to lymphogenous, as well as hematogenous spread of tumor cells and the manifestation of systemic metastasis.

In the article, we present a clinical case of metastatic basal cell skin carcinoma of the peri-orbital region with lesions of the bones of the skeleton, namely the thoracic vertebrae manifested 11 years after the detection of the primary tumor.

Keywords: basal cell skin carcinoma, metastatic basal cell skin carcinoma, distant metastasis

For citation: Polyakov A.P., Buharov A.V., Miroshnichenko D.A. Metastatic basal cell skin cancer with distant metastatic skeletal lesions: a clinical case report. Opuhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(4):102–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-102-108

Введение

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) составляет около 60–80 % случаев злокачественных немеланомных образований кожи головы и шеи и, как правило, характеризуется местно-деструктивным ростом и высоким риском локального рецидива [1]. Однако в мировой литературе описаны клинические случаи выявления отдаленных метастазов; их частота варьирует от 0,0028 до 0,55 % случаев. При данной патологии целесообразно говорить о метастатическом БКРК [2, 3].

Многие авторы отмечают, что практически в 85 % случаев при выявлении метастатического поражения при БКРК первичный очаг локализуется в области головы и шеи. В основном описываются случаи метастатического БКРК головы и шеи у пациентов мужского пола, средней возрастной группы, имеющих длительный анамнез лечения данного заболевания. Наиболее часто опухоль метастазирует в регионарные лимфатические узлы (ЛУ), легкие, кости черепа или грудной клетки, кожу соседних анатомических областей [4, 5]. Основными путями метастазирования БКРК являются лимфогенный, при котором определяется метастатическое поражение регионарных ЛУ (в таком случае средние показатели ОВ составляют 3,6 года) [6], и гематогенный, при котором наблюдаются метастазы в легких, печени и костях (описан также редкий случай выявления метастаза в перикарде) [7]. При гематогенном пути метастазирования показатели общей выживаемости (ОВ) низкие и составляют после диагностирования наличия отдаленных метастазов в среднем от 8 до 14 мес [8–10].

Несмотря на доказанную эффективность хирургического метода лечения БКРК как наиболее радикального из возможных вариантов, зачастую пациенты с заболеванием начальных стадий, когда хирургическое вмешательство может иметь хорошие эстетические результаты, выбирают другие, менее эффективные, локальные методы. В данном случае основной проблемой для специалистов является оценка радикальности проведенного лечения, а также наличия неблагоприятных морфологических свойств опухоли. При неверном выборе тактики терапии длительное время применяются различные нерадикальные, локальные методы лечения, что вызывает развитие резистентности опухоли, изменение ее патоморфологических свойств, способствует агрессивному росту, вовлечению в патологический процесс окружающих анатомических структур, а также появлению периневральной и лимфоваскулярной инвазий, приводящих в том числе к отдаленному метастазированию. В связи с этим проблемы своевременной диагностики и выбора правильной тактики лечения данной группы больных приобретают исключительно важное значение для дальнейшего наблюдения и улучшения показателей как ОВ, так и выживаемости без прогрессирования заболевания.

В статье описан редкий клинический случай метастатического поражения костей скелета (позвонка Th₁₂) у пациентки с БКРК через 11 лет после выявления первичного очага периорбитальной области справа и неоднократно проведенного локального лечения.

Клинический пример

Пациентка Л., 54 лет, в 2011 г. обратилась в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (МНИОИ им. П.А. Герцена) с жалобами на незаживающее язвенное образование на коже медиального угла правого глаза.

Из анамнеза известно, что в 2011 г. после травмы кожи угла правого глаза отметила появление незаживающего язвенного образования. По данному поводу неоднократно обращалась к дерматовенерологам по месту жительства. Заподозрено злокачественное новообразование, рекомендована консультация онколога. Самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена, где был диагностирован базальноклеточный рак. С мая 2011 по 2014 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России проведено последовательное лечение: неоднократные криодеструкции, близкофокусная лучевая терапия, фотодинамическая терапия. В августе 2015 г. вновь отметила появление изъязвления на коже ската носа и верхнего века, постепенно распространявшегося на орбиту, а также ухудшение зрения правого глаза. По данному поводу обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена.

При визуальном осмотре конфигурация лица изменена за счет ранее проведенного лечения. На коже верхнего века справа с переходом на лобную область, переносицу и скат носа справа, нижнее веко имеет опухолевое образование с неровными контурами бледно-розового цвета, покрытое корками, правое глазное яблоко дистопировано, склера и роговица иктеричны, мутного цвета. Зрение на правый глаз резко ослаблено (светощущение). При пальпации шеи с 2 сторон увеличенные ЛУ не определяются (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка П. с раком кожи периорбитальной области справа
Fig. 1. Patient P. with skin cancer of the right peri-orbital region



Рис. 2. Орбитофациальная резекция. Интраоперационное фото

Fig. 2. Orbitofacial resection. Intraoperative photo

По данным магнитно-резонансной томографии головы и шеи кожные покровы в правой периорбитальной, назоорбитальной областях и в области верхнего века справа истончены. Глазные яблоки симметричны. Передние отделы верхней прямой мышцы справа смещены медиально, где плохо дифференцируются от верхней косой мышцы и медиальной прямой мышцы, спаиваются между собой в единый конгломерат. Клетчатка вокруг этих мышц фиброзирована. При этом вышеуказанные глазодвигательные мышцы справа умеренно утолщены по сравнению с левыми. После внутривенного контрастирования в данной зоне определяется умеренно выраженное неоднородное накопление контрастного препарата. Ретробульбарная клетчатка, кроме зоны вышеуказанных глазодвигательных мышц справа, не изменена. Увеличенных ЛУ на исследуемом уровне не выявлено.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) мягких тканей лица и правой периорбитальной области в тканях правого верхнего века четкие дополнительные образования не определяются. В верхнем медиальном крае верхнего века справа с переходом на область орбиты (без включения глазного яблока) выявлены зоны гетерогенной структуры размерами 12,0 × 8,7 и 8,0 × 8,4 мм. Дополнительные исследования, в том числе компьютерная

томография (КТ) органов грудной клетки и комплексное УЗИ органов брюшной полости, не выявили метастатического поражения других органов и систем.

В августе 2015 г. выполнен соскоб опухолевого образования кожи правой периорбитальной области. По данным цитологического исследования диагностирован рецидив БКРК. Установлен клинический диагноз: рак кожи периорбитальной области справа, cT1N0M0, I стадия. С 2011 по 2014 г. проведено последовательное лечение. Рецидив заболевания cT3N0M0.

Пациентке была выполнена операция – орбитофациальная резекция справа с экзентерацией правой орбиты, с радиочастотной катетерной абляцией раневой поверхности, пластика перемещенным надкостничным лоскутом, аутодермопластика (14.09.2015) (рис. 2).

По данным планового морфологического исследования удаленного препарата от 14.09.2015 диагностирована базальноклеточная карцинома с очагами изъязвления кожи лобной области, ската носа, верхнего и нижнего век глаза, в области наружного и внутреннего углов. Определяется врастание опухоли в скелетные мышцы век, жировую клетчатку в области внутреннего угла, а также периневральный рост. В области наружного угла глаза обнаружены фокусы опухолевого роста с признаками термовоздействия. Аналогичного вида фокусы выявлены в медиальном крае резекции лобной области, в области верхнего века.

По данным планового патоморфологического исследования удаленного препарата через 4 нед после операции с учетом наличия положительных краев резекции выполнена биопсия мягких тканей спинки носа (по результатам гистологического исследования – без рецидива). 26.01.2016 проведена установка тканевых экспандеров в мягкие ткани скальпа теменных областей с обеих сторон. Далее в амбулаторных условиях выполнялась тканевая дермотензия тканевыми экспандерами (рис. 3).

В мае 2016 г. приступили ко 2-му этапу хирургического лечения. 23.05.2016 выполнена операция: устранение дефекта покровных тканей лба местно-перемещенными лоскутами скальпа (рис. 4).



Рис. 3. Установка тканевых экспандеров

Fig. 3. Implantation of skin expanders



Рис. 4. Сформированные кожно-мышечные лоскуты скальпа

Fig. 4. Formed musculocutaneous scalp flaps



Рис. 5. Индивидуальный эпитез (август 2016 г.)

Fig. 5. Individual epithesis (August 2016)

С мая 2016 г. по март 2022 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением у онколога по месту жительства. Дополнительно в августе 2016 г. пациентке изготовлен индивидуальный эпитез (рис. 5).

Период без прогрессирования заболевания составил 70 мес. В марте 2022 г. пациентка обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на боли в грудном отделе позвоночника. В ходе контрольного обследования по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, данных, свидетельствующих о местном рецидиве рака кожи, не получено. Выявлены метаболически активные метастатические очаги на уровне позвонков $Th_{11}-L_1$ (рис. 6).

По данным трепанобиопсии тела позвонка Th_{12} — морфологическая картина соответствует вторичному поражению тела позвонка при базальноклеточной карциноме кожи периорбитальной области. 15.06.2022 выполнена операция: удаление опухоли позвонка Th_{12} с микрохирургической реконструкцией корешка Th_{12} справа с задней стабилизацией (рис. 7).

По результатам планового патоморфологического исследования удаленного препарата морфологическая картина соответствует вторичному поражению тела позвонка при базальноклеточной карциноме кожи.

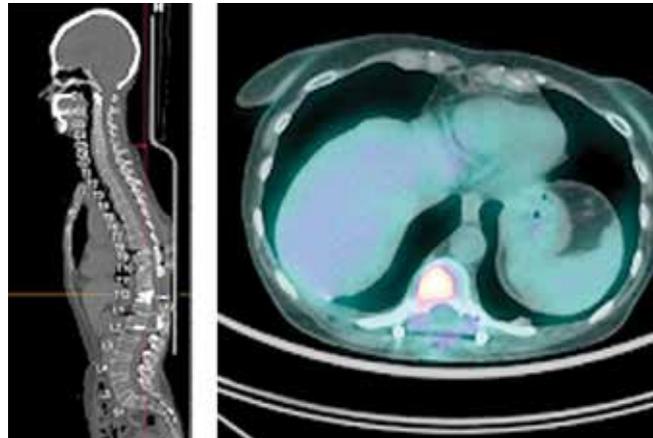


Рис. 6. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, от марта 2022 г. Метаболически активные метастатические очаги на уровне позвонков $Th_{11}-L_1$

Fig. 6. Positron emission tomography combined with computed tomography, from March 2022. Metabolically active metastatic lesions of $Th_{11}-L_1$ vertebrae



Рис. 7. Интраоперационные фото метастатического поражения Th_{12} позвонка с ламинэтомией и стабилизацией

Fig. 7. Intraoperative photos of a metastatic lesion of the Th_{12} vertebra with performed laminectomy and stabilization

На настоящий момент с учетом морфологической структуры опухоли, распространенности опухолевого процесса, отсутствия местного рецидива рекомендована лекарственная терапия висмодегидом в дозе 150 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно длительно до прогрессирования заболевания или развития непереносимости.

Обсуждение

Базальноклеточный рак кожи чаще характеризуется локальными рецидивами, для которых существует определенная оценка факторов риска. К группе высокого риска относят расположение первичного опухолевого очага любого размера в области «маски» лица (центральное лицо, веки, брови, периорбитальная область, нос, губы подбородок, нижняя челюсть, пред- и заушная области, височная область, ухо), нечеткие границы опухоли и ее частые рецидивы, наличие системной иммуносупрессии и предшествующей лучевой терапии, периневральной инвазии и агрессивной инвазивной формы роста по данным гистологического исследования. Вышеизложенные факторы необходимо

учитывать при выборе дальнейшей тактики лечения и при дальнейшем динамическом наблюдении за пациентом. Согласно клиническим рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) от 2022 г., а также Клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению БКРК высокого риска, методом выбора у данной категории больных является радикальное хирургическое лечение, а при наличии противопоказаний — лучевая терапия по радикальной программе [11, 12]. Однако случаи метастазирования БКРК, особенно отдаленного, крайне редко приводятся в мировой литературе.

Большинство авторов, описывающих случаи отдаленного метастазирования при БКРК, используют термин «метастатический базальноклеточный рак». Для данной патологии в 1951 г. R. Lattes и R. W. Kessler разработали несколько критериев истинного метастатического базальноклеточного рака: наличие первичного БКРК, расположенного именно на коже, а не на слизистых оболочках; гистологическая идентичность первичного опухолевого очага и метастатического очага; полное исключение вероятности отсева опухоли от первичного очага [13].

У пациентов с отдаленными метастазами наиболее низкие показатели ОВ наблюдались при метастазах в кости, в то время как при метастазах в легкие прогноз выживаемости был значительно выше. Эти данные свидетельствуют о том, что прогноз выживаемости больше зависит от локализации метастатического поражения [10].

Чаще всего метастатические очаги БКРК выявляют в легких, костях грудной клетки, ЛУ, реже — в плевре, селезенке и головном мозге. Крайне редко метастазы возникают в надпочечниках, почках, поджелудочной железе, диафрагме, перикарде, твердой мозговой оболочке [12].

Однако, несмотря на свою редкость, подобное прогрессирование заболевания ведет к значительному снижению показателей ОВ и качества жизни пациентов. Прогноз выживаемости при реализации отдаленных метастазов составляет около 8 мес [14]. Поэтому необходимо также определять факторы риска прогрессирования (отдаленного метастазирования) у пациентов с БКРК.

Базальноклеточный рак кожи характеризуется высоким риском метастазирования, длительным течением заболевания, множественными рецидивами, недостаточным ответом опухоли на лечение. В анамнезе пациентов с данной патологией нередко присутствует лучевая терапия [15]. Системные метастазы чаще появляются после множественных местных рецидивов опухоли из-за отсутствия адекватного иммунного ответа, связанного с применением ранее различных методов локального воздействия на опухолевый очаг,

в том числе нерадикального локального лечения, хирургической и фотодинамической терапии, лучевой терапии, криодеструкции [15–17].

Также не менее важным прогностическим фактором метастазирования являются размеры первичного опухолевого очага >2 см, особенно большой размер первичного очага (T2–3) (>60 см²) при его расположении на лице [14, 18]. В ходе исследования S.N. Snow и соавт., включавшего 238 пациентов с первичными опухолевыми очагами, при опухоли размером >3 см в диаметре метастазы выявлены примерно в 2 % случаев, при опухоли меньшего размера — в 1 % [19]. Более того, согласно некоторым данным, в 80 % случаев метастатический БКРК обнаруживается, когда размер первичного опухолевого очага достигает >5 см в диаметре [18]. K.S. Mehta и соавт. считают, что при опухолях размером >3 см в диаметре частота метастазирования составляет около 2 %, при опухолях >5 см — до 25 %, при опухолях более >10 см — более 50 % [15].

Исследование J. Lau и соавт. показало, что в большинстве случаев метастатический базальноклеточный рак возникает при первичном расположении опухоли на голове и шее (в более чем 65 % она локализуется на лице). Расположение первичного опухолевого очага на центральной зоне лица (область «маски») и в околоушной области также является фактором риска отдаленного метастазирования [18]. D.N. Ionescu и соавт. определили, что в 67,6 % случаев развития отдаленных метастазов первичный опухолевый очаг располагался на лице, что, вероятно, связано с анатомическим строением кожного покрова лица (тонкий слой дермы и подкожной клетчатки и большое количество крупнокалиберных сосудов в зоне лица) [15]. Околоушная область является самым частым местом расположения первичного опухолевого очага, при котором обнаруживают распространенные отдаленные метастазы в легкие, головной мозг, твердую мозговую оболочку, пищевод и сердце, иногда в почки и печень. Костные метастазы обычно развиваются в совокупности с другими метастазами, происходящими из глубоких повреждений скальпа, глазного яблока и височной области [14]. K.S. Mehta и соавт. сообщают о частых случаях отдаленного метастазирования при локализации первичного опухолевого очага в носогубной, заушных складках, околоносовой и периорбитальной областях [15].

Многие исследователи выделяют в качестве основного фактора риска развития метастатического БКРК гистологические характеристики подтипа опухоли, к которым относятся глубина инвазии первичного опухолевого очага, периневральная инвазия, поверхностные язвы и эрозии, гиалинизированная десмопластическая строма опухоли, периваскулярная инвазия, наличие воспалительных клеток. Безусловно, периневральная инвазия чаще коррелирует с местным

рецидивом, однако также она определяется при метастатическом БКРК [16]. Исследование J. Lau и соавт. показало, что такие гистологические факторы, как наличие плоскоклеточной метаплазии при базальноклеточном раке (метатипический рак), более склонны к метастазированию. Также авторы выделили несколько иммуногистохимических показателей повышенного риска метастазирования: наличие опухолевого супрессора p53 (поскольку при хроническом воздействии ультрафиолетового излучения он может мутировать и привести к канцерогенезу), моноклонального антитела D2-40, маркера пролиферации Ki-67, антиапоптозного гена *Bcl-2* и гладкомышечного актина (SMA) [18].

Авторы других исследований выделяют такие факторы риска метастазирования, как пожилой возраст, общий иммунодефицит у хронических пациентов, мужской пол (соотношение мужчин и женщин 2:1) [14, 17].

Несмотря на недостаточное количество достоверных исследований метастазирования БКРК, с опорой на опубликованные данные можно выделить следующие прогностические факторы метастазирования: множественные локальные рецидивы, расположение опухолевого очага на голове и шее, особенно в области «маски» на лице и околоушной области, размеры опухолевого очага в данной области ≥ 3 см в диаметре, неблагоприятные гистологические признаки опухолевого роста (инфильтративный тип роста, периневральная и лимфоваскулярная инвазии, плоскоклеточная метаплазия (метатипический рак)), дополнительные иммуногистохимические факторы, предшествующее многократное локальное лечение (лучевая, фотодинамическая терапия, нерадикальное хирургическое вмешательство, криодеструкция, лазерное удаление) [16].

Таким образом, необходимо отметить, что наиболее оптимальным методом предотвращения развития метастазов при базальноклеточном раке является радикальное удаление первичного опухолевого очага [15].

Как правило, распространение метастазов изначально происходит лимфогенным путем, поэтому их появление в регионарных ЛУ служит предиктором возникновения отдаленных метастатических очагов, что может быть диагностировано в рамках комплексного инструментального исследования радиологами. В связи с вышесказанным каждому специалисту важно знать, что метастатический базальноклеточный рак представляет собой не менее агрессивное опухолевое образование, чем меланома кожи, поэтому необходимо тщательно обследовать легкие, кости, надпочечники и селезенку [20].

Приведенный клинический пример демонстрирует один из редких случаев метастазирования БКРК

в кости осевого скелета, а именно в позвонки. С учетом анамнестических данных, а также данных патоморфологических исследований, анатомическую локализацию первичного очага (периорбитальная область) и использованные методы лечения (фотодинамическая, близкофокусная лучевая терапия, криодеструкция), можно предположить, что подобному гематогенному метастазированию спустя почти 6 лет после радикального лечения способствовали длительное течение заболевания и множественные попытки нерадикального локального лечения. Это привело к местно-деструктивному характеру роста первичного опухолевого очага и к изменениям патоморфологических свойств опухолевого роста, в том числе появлению признаков микрососудистой, периневральной и лимфоваскулярной инвазий. Несмотря на местно-распространенный характер рецидива при данном морфологическом типе рака кожи, появление отдаленных метастатических поражений основных органов и структур представляет собой комплексную проблему при выборе последующей тактики лечения, в том числе в связи с отсутствием достаточной эффективности таргетной терапии в отношении отдаленных системных метастазов базальноклеточной карциномы и возможными техническими трудностями в выполнении хирургических метастазэктомий.

Заключение

Визуальная локализация опухоли у большинства пациентов с БКРК способствует ранней диагностике и своевременному лечению. Ключевым методом терапии данного заболевания на начальных стадиях, особенно у больных с высоким риском развития рецидива, является радикальное хирургическое лечение. При выборе метода необходимо учитывать хорошее кровоснабжение кожи головы и шеи, особенно в области «маски», а также быструю инвазию опухолевых клеток в подлежащие мягкотканые и костные структуры, что определяет тяжесть локального рецидива с дефектами зоны лица и увеличивает риск дальнейшего регионарного и отдаленного метастазирования. Поэтому нужно оценивать риск регионарного и отдаленного метастазирования в важные органы и структуры и применять мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с БКРК. Это относится и к радикализму удаления первичного опухолевого образования, и к реконструктивным вмешательствам для достижения наилучших косметических результатов, и к динамическому наблюдению таких больных.

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

1. Monroe M., Kakarala K. Management of advanced basal cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 2021;54(2):271–80. DOI: 10.1016/j.otc.2020.11.003
2. Rubin A.I., Chen E.H., Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(21):2262–9. DOI: 10.1056/NEJMra044151
3. Kurian R.R., Di Palma S., Barrett A.W. Basal cell carcinoma metastatic to parotid gland. *Head Neck Pathol* 2014;8(3):349–53. DOI: 10.1007/s12105-013-0507-3
4. Seo S.H., Shim W.H., Shin D.H. et al. Pulmonary metastasis of basal cell carcinoma. *Ann Dermatol* 2011;23(2):213–6. DOI: 10.5021/ad.2011.23.2.213
5. Malone J.P., Fedok F.G., Belchis D.A., Maloney M.E. Basal cell carcinoma metastatic to the parotid: report of a new case and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2000;79(7):511–5. DOI: 10.1177/014556130007900710
6. Ganti A.K., Kessinger A. Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: An uncommon manifestation of a common cancer. *Cancer Treat Rev* 2011;37(6):440–3. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.12.002
7. Ionescu D.N., Arida M., Jukic D.M. Metastatic basal cell carcinoma: four case reports, review of literature, and immunohistochemical evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(1):45–51. DOI: 10.5858/2006-130-45-MBCCFC
8. Lo J.S., Snow S.T., Reizner G.T. et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(5 Pt. 1):715–9. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70108-e
9. 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
10. McCusker M., Basset-Seguín N., Dummer R. et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50(4):774–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.013
11. Schmults C.D., Blitzblau R., Aasi S.Z. et al. NCCN Guidelines® insights: squamous cell skin cancer, version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(12):138294. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0059
12. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению базальноклеточного рака кожи: стандарты ведения больных для врачей. 2020. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation on the treatment of basal cell skin cancer: standards of patient management for doctors. 2020.
13. Lattes R., Kessler R.W. Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin: report of two cases. *Cancer* 1951;4(4):866–78. DOI: 10.1002/1097-0142(195107)4:4%3C866::AID-CNCR2820040424%3E3.0.CO;2-F
14. Mehta K.S., Mahajan V.K., Chauhan P.S. et al. Metastatic basal cell carcinoma: a biological continuum of basal cell carcinoma? *Case Rep Dermatol Med* 2012;2012:157187. DOI: 10.1155/2012/157187
15. Ionescu D.N., Arida M., Jukic D.M. Metastatic basal cell carcinoma: four case reports, review of literature, and immunohistochemical evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(1):45–51. DOI: 10.5858/2006-130-45-MBCCFC
16. Laga A.C., Schaefer I.M., Sholl L.M. et al. Metastatic basal cell carcinoma: molecular ancillary testing and reappraisal of histopathology within a rare entity. *Am J Clin Pathol* 2019;152(6):706–17. DOI: 10.1093/ajcp/aqz089
17. Weisferdt A., Kalhor N., Moran C.A. Cutaneous basal cell carcinoma with distant metastasis to thorax and bone: a clinico-pathological and immunohistochemical study of 15 cases. *Virchows Arch* 2017;470(6):687–94. DOI: 10.1007/s00428-017-2121-3
18. Lau J., Guminski A., Gill A., Veivers D. Metastatic basal cell carcinoma: a review of six cases. *Aust J Otolaryngol* 2018;1:20. DOI: 10.21037/ajo.2018.09.05
19. Snow S.N., Sahl W., Lo J.S. et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer* 1994;73(2):328–35. DOI: 10.1002/1097-0142(19940115)73:2<328::aid-cnrcr2820730216>3.0.co;2-u
20. Gellatly M., Cruzval-O'Reilly E., Mervak J.E., Mervak B.M. Metastatic basal cell carcinoma with atypical pattern of spread. *Radiol Case Rep* 2020;15(12):2641–4. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.09.054

Вклад авторов

А.П. Поляков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;

А.В. Бухаров: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Д.А. Мирошниченко: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

A.P. Polyakov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing, editing;

A.V. Bukharov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.В. Бухаров / A.V. Bukharov: <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

Д.А. Мирошниченко / D.A. Miroshnichenko: <https://orcid.org/0000-0002-9157-5330>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 07.09.2022. **Принята к публикации:** 11.10.2022.

Article submitted: 07.09.2022. **Accepted for publication:** 11.10.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115



Современные тенденции в лечении рецидивирующего аденокистозного рака слюнных желез: клинический случай

О.А. Саприна, М.А. Кропотов, С.А. Тюляндин, К.А. Ганина, Н.А. Козлов, Б.Б. Выжигина

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

Контакты: Оксана Александровна Саприна isabekian@mail.ru

Рак слюнных желез представляет собой редкое злокачественное новообразование с различными гистологическими характеристиками и биологическим поведением. Режимы лечения данной патологии практически не менялись на протяжении десятилетий: в основном применяются хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Особое место в опухолях этой локализации занимает аденокистозный рак, который в основном характеризуется рецидивирующим и / или метастатическим течением. Главной опцией в его лечении является химиотерапия. Стоит отметить, что применение стандартных схем химиотерапии показывает неудовлетворительные результаты: при рецидивирующем или метастатическом аденокистозном раке слюнных желез варианты лечения минимальны. В связи с этим существует необходимость изучения новых методов терапии данного заболевания. В такой ситуации большие надежды возлагают на таргетную терапию, в частности на применение семейства рецепторов эпидермального фактора роста и c-Kit, которые являются наиболее исследуемыми молекулярными мишенями. Из-за редкой встречаемости аденокистозного рака число случаев использования данного лечения относительно невелико, поэтому каждое клиническое наблюдение представляет особую ценность. В статье представлен клинический случай терапии рецидивирующего аденокистозного рака слюнных желез с применением персонализированного подхода.

Цель работы – описание клинического наблюдения применения таргетных препаратов при рецидивирующем или метастатическом аденокистозном раке слюнных желез.

Ключевые слова: рак слюнных желез, таргетная терапия, иматиниб, ингибиторы тирозинкиназ, аденокистозный рак

Для цитирования: Саприна О.А., Кропотов М.А., Тюляндин С.А. и др. Современные тенденции в лечении рецидивирующего аденокистозного рака слюнных желез: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):109–115. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115

Current trends in the treatment of recurrent adenocystic cancer of the salivary glands: case report

O.A. Saprina, M.A. Kropotov, S.A. Tulyandin, K.A. Ganina, N.A. Kozlov, B.B. Vizigina

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

Contacts: Oksana Alexandrovna Saprina isabekian@mail.ru

Salivary gland carcinomas is a rare family of neoplasms with different histological characteristics and biological behavior. Treatment regimens have remained virtually unchanged for decades, leaving the leading role for surgical treatment and radiation therapy. However, a special place in the salivary gland carcinomas group is occupied by adenoid cystic carcinoma, which is quite often characterized by a recurrent and / or metastatic course with the use of chemotherapy as the main option in treatment. It is worth noting the fact that the results of standard chemotherapy regimens show unsatisfactory results, respectively, with recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma, treatment options are minimal. Accordingly, there is a need to study new therapeutic methods for the treatment of this disease. In this situation, high hopes were placed on targeted therapy, in particular, the family of epidermal growth factor receptors, c-Kit are the most frequently studied molecular targets. Due to the rare occurrence of adenoid cystic carcinoma, the number of cases of using targeted therapy for analysis is relatively small, so each clinical observation is of particular value. The following is a clinical case of treatment of recurrent adenoid cystic carcinoma using a personalized treatment approach.

Aim. To describe the clinical observation of the use of targeted drugs in recurrent or metastatic adenocystic cancer of the salivary glands.

Keywords: salivary gland cancer, targeted therapy, imatinib, tyrosine kinase inhibitors, adenoid cystic carcinoma

For citation: Saprina O.A., Kropotov M.A., Tulyandin S.A. et al. Current trends in the treatment of recurrent adenocystic cancer of the salivary glands. Case report. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(4):109–115. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115

Введение

Рак слюнных желез (РСЖ) является одной из самых редких злокачественных опухолей головы и шеи и составляет около 5 % случаев [1, 2]. Данная патология представляет собой гетерогенную группу новообразований, которые различаются в зависимости от гистологии и анатомического расположения [3]. В период с 1972 по 2017 г. число гистологических вариантов РСЖ в классификации Всемирной организации здравоохранения увеличилось с 5 до 22 [4]. Наиболее частыми гистологическими типами РСЖ являются мукоэпидермоидный, ацинозноклеточный, аденокистозный рак и рак, возникающий из плеоморфной аденомы [5, 6].

Основным методом лечения РСЖ является хирургическое вмешательство с проведением послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как метастазы в лимфатических узлах шеи, низкая степень дифференцировки опухоли, периневральная и лимфоваскулярная инвазии [7–9].

В случае местного рецидивирующего или метастатического РСЖ системное лечение является сложным, а прогноз при местно-распространенных стадиях неутешительным. Для всех типов данной патологии в случаях отдаленного метастазирования (из которых в 71 % случаев наблюдается рецидив заболевания) 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость составляет 54,5; 28,4 и 14,8 % соответственно, а медиана выживаемости – 15 мес [10, 11]. Однако эти показатели сильно варьируют в зависимости от подтипов РСЖ. Наибольшей склонностью к рецидивированию обладает аденокистозный РСЖ (АКРСЖ), который обычно имеет более латентное течение по сравнению с другими типами РСЖ и низкую частоту распространения в регионарные лимфатические узлы [12]. Тем не менее после удаления первичной опухоли локальные и отдаленные рецидивы встречаются довольно часто. Это, вероятно, отражает тенденцию к периневральной инвазии и гематогенному распространению опухоли на ранних стадиях ее развития [13]. Наиболее частой локализацией метастазов являются легкие, кости и печень. Поздние рецидивы (>5 лет после операции) хорошо отражены в литературе, как и быстрое прогрессирование опухоли после длительного периода вялотекущего заболевания [14].

При рецидивирующем / метастатическом АКРСЖ основным способом лечения является химиотерапия

(ХТ), однако данный метод изучен недостаточно. Использование системной терапии показывает стабильно низкие показатели ответа на цитотоксическую ХТ при метастатическом заболевании [15]. Таким образом, не существует общепринятой стандартной системной ХТ для пациентов с АКРСЖ. Исходя из этого, требуются новые подходы к лечению этой группы больных.

Цель работы – описание клинического наблюдения применения таргетных препаратов при рецидивирующем или метастатическом АКРСЖ.

Клинический случай

Пациентка Б., 33 лет, обратилась в поликлинику Национального медицинского исследовательского центра им. Н.Н. Блохина с жалобами на боль при глотании. При осмотре полости рта и ротоглотки отмечались выраженная деформация области ротоглотки, девиация языка вправо. Область корня языка справа деформирована за счет подслизистого образования размером до 4,5 см в диаметре, которое распространялось на боковую стенку ротоглотки, заднюю треть подвижной части языка и дно полости рта справа. Регионарные лимфатические узлы не пальпировались.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ротоглотки и полости рта от 12.05.2008 определяется опухоль правых отделов языка с распространением на ротоглотку и дно полости рта (рис. 1).

По результатам цитологического и гистологического исследований (№ 2008 / 7998, 2008 / 13163) – АКРСЖ. В ходе комплексного обследования данных, свидетельствующих о регионарном и отдаленном метастазировании, не получено; установлен диагноз: рак из малых слюнных желез ротоглотки, T4AN0M0, IVA стадия.

С учетом распространенности опухолевого процесса выполнение радикального хирургического вмешательства с полной реабилитацией пациентки не представлялось возможным, в связи с чем было принято решение о проведении на I-м этапе ХТ с последующими оценкой ее эффективности и решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. В июне 2008 г. начата полихимиотерапия в режиме платинового дуплета (цисплатин в дозе 100 мг/м² + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²). После 2 курсов такой терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде регрессии опухоли (около 50 % случаев согласно клиническим данным), что было подтверждено инструментальными методами исследования (фиброскопия, лучевые методы). В связи с чувствительностью опухоли

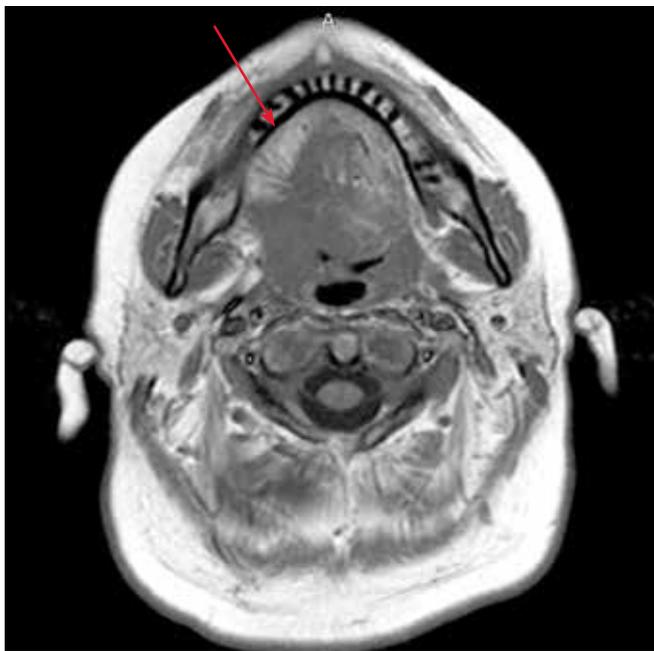


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов головы и шеи. А – аксиальная плоскость T1-взвешенных изображений. Стрелкой указана опухоль правых отделов и основания языка с распространением на дно полости рта (с вовлечением правой небной миндалины) и на левую половину полости рта в области дна (размеры опухоли 6,0 × 4,5 см)

Fig. 1. Magnetic resonance images of the head and neck. A – axial plane of T1-weighted images. The arrow indicates the tumor of the right sections and the base of the tongue with spread to the bottom of the oral cavity, with the involvement of the right palatine tonsil and the spread of the tumor in the bottom area to the left half of the oral cavity, 6.0 × 4.5 cm in size

к лекарственному лечению (что является предиктором эффективности ЛТ) было принято решение о назначении дистанционной ЛТ на области первичной опухоли и регионарных зон. Она была проведена в период с августа 2008 по октябрь 2008 г. в суммарной очаговой дозе (СОД) 70 Гр, разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр с радиомодификацией карбоплатином (AUC 1.5 еженедельно).

После лечения в течение 1-го года каждые 3 мес выполняли МРТ лицевого скелета. В проекции ранее определяемой опухоли наблюдалась деформация с дефицитом тканей. Клинически опухоль не определялась, отмечалось лишь уплотнение тканей. При плановой МРТ лицевого скелета от 13.02.2009 в месте обнаруженной ранее опухоли выявлен язвенный дефект размерами 1,5 × 2,4 см, распространяющийся на ткани дна полости рта и правую стенку ротоглотки.

Пациентка динамически наблюдалась: клинически – без признаков прогрессирования. Спустя 7 лет после окончания лечения у нее возобновилась боль в области ротоглотки и появились жалобы на ограничение подвижности языка. При осмотре язык фиксирован, вся его правая половина с переходом за среднюю линию занята подслизистым опухолевым инфильтратом без четких границ, распространяющимся на ткани дна полости рта, корень справа и частично слева. Нижняя граница опухоли

локализуется у основания надгортанника, челюсть интактна. Лимфатические узлы шеи не пальпируются. По данным контрольной МРТ от 04.05.2016 – рецидив заболевания (рис. 2).



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов головы и шеи: а – аксиальная плоскость T2-взвешенных изображений (ВИ). Стрелкой указан участок языка справа, в котором на фоне деформации глубоких отделов определяется накопление контрастного препарата размером до 3,2 × 2,3 см; б – аксиальная плоскость T2-ВИ. Стрелкой указаны сохраненная структура нижней челюсти и отсутствие распространения инфильтрации

Fig. 2. Magnetic resonance images of the head and neck: a – axial plane of T2-weighted images (VI). The arrow indicates the area of the tongue on the right, in which, against the background of deformation of the deep sections, the accumulation of a contrast preparation up to 3.2 × 2.3 cm in size is determined; б – the axial plane of T2-VI. The arrow shows the preserved structure of the lower jaw and the absence of infiltration

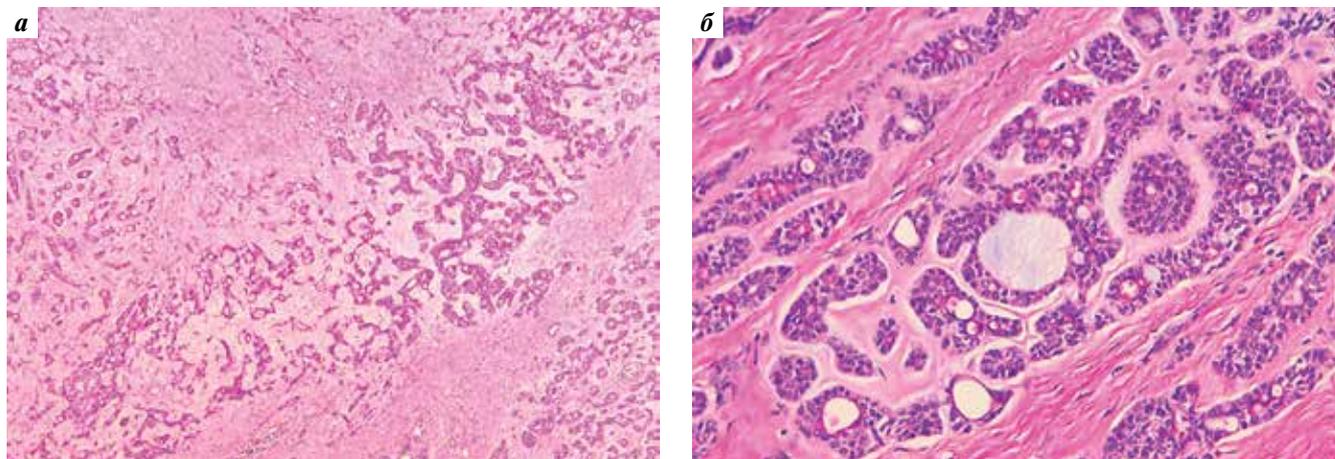


Рис. 3. Аденокистозный рак слюнной железы, криброзный вариант: а — многочисленные крибриформные (решетчатые) структуры с наличием скоплений клеток вокруг мелких кист. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 50$; б — опухолевые клетки с минимальным выраженным полиморфизмом, крупными гиперхромными ядрышками, тонкодисперсным хроматином, скудной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 3. Adenocystic cancer of the salivary gland, a cribriform variant: a — numerous cribriform (lattice) structures with the presence of clusters of cells around small cysts. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 50$; б — tumor cells with minimal polymorphism, with large hyperchromatic nuclei, finely dispersed chromatin, scanty cytoplasm. Staining with hematoxylin and eosin $\times 200$

Выполнена биопсия. Гистологическое заключение (№ 2016 / 2511): АКРСЖ. С учетом распространенности опухолевого поражения проведено хирургическое лечение в объеме срединной мандибулотомии, субтотальной резекции языка с корнем (справа и частично слева), тканей дна полости рта и боковой стенки ротоглотки. Выполнена радикальная модифицированная шейная лимфодиссекция справа с реконструкцией языка реvascularизированным кожно-фасциальным лучевым аутоотрансплантатом.

При морфологическом исследовании операционного материала (№ 2016 / 2660) в лимфатических узлах элементов опухолевого роста не обнаружено, первичная опухоль представлена разрастанием АКРСЖ (рис. 3).

После операции пациентка была полностью реабилитирована, деканюлирована; питание и речь восстановлены. Динамически наблюдалась: в течение 4 лет — без признаков прогрессирования. В 2019 г. при плановом осмотре клинически отмечено уплотнение в области корня языка, заподозрен рецидив. По данным ларингоскопии от 16.07.2019 в преднадгортанниковой области слева выявлено опухолевидное образование округлой формы розового цвета. По данным ультразвукового исследования от 16.07.2019 в области надскладочного отдела гортани центрально и слева на уровне вестибулярных складок, а также выше обнаружено образование размерами до $1,4 \times 1,0 \times 1,2$ см. Трансорально осмотрена культя языка, в проекции которой выявлен участок жидкостной структуры размерами $0,8 \times 0,4$ см. Неоднократно выполнялась пункция. По данным цитологического заключения злокачественные клетки не обнаружены. По данным МРТ от 20.01.2019 в ямке надгортанника выявлено кистозно-солидное образование. С целью дифференциальной диагностики между рецидивом и доброкачественным новообразованием 02.04.2019 проведена позитронная

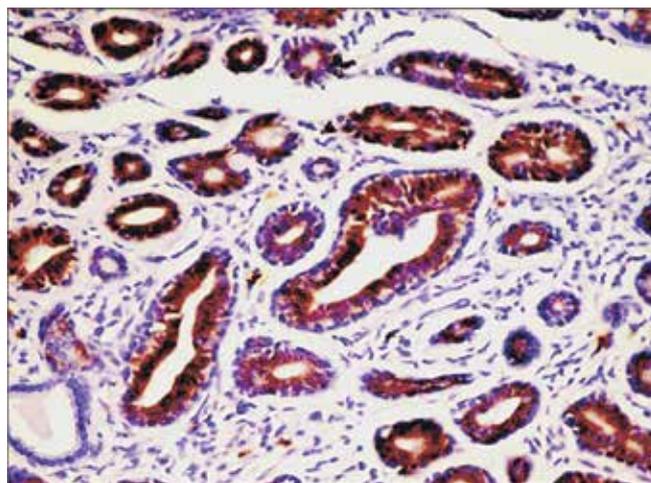


Рис. 4. Аденокистозный рак слюнной железы, криброзный вариант. Экспрессия c-Kit в опухолевых клетках. $\times 400$

Fig. 4. Adenocystic cancer of the salivary gland, a cribriform variant. Expression of c-KIT in tumor cells. $\times 400$

эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Отмечено накопление радиофармпрепарата в области культя корня языка слева (стандартизированный уровень захвата (standardized uptake value, SUV) 2,7) до $1,5 \times 1,5$ см и в образовании преднадгортанниковой области (SUV 2,8) до $1,3 \times 1,0$ см. По данным ПЭТ-КТ в динамике через 3 и 6 мес в области культя корня языка слева отмечено увеличение SUV с 2,7 до 3,9; накопление радиофармпрепарата в образовании преднадгортанниковой области — без динамики. Предложено хирургическое вмешательство в объеме удаления оставшегося корня языка слева с реконструкцией. От такого лечения пациентка отказалась из-за травматичности, в связи с чем принято решение о назначении

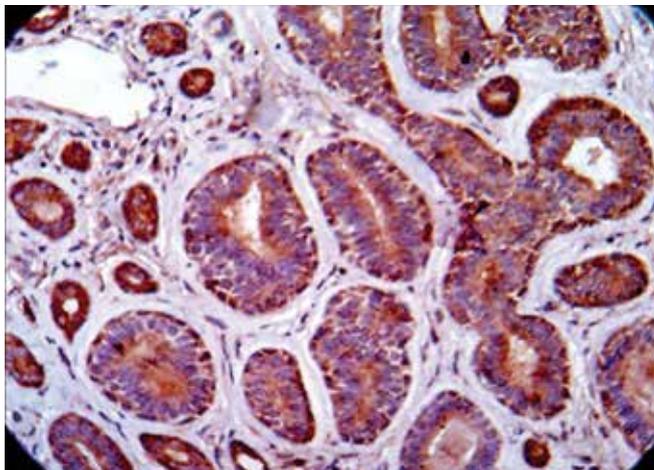


Рис. 5. Аденокистозный рак слюнной железы, криврозный вариант. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в опухолевых клетках. $\times 400$

Fig. 5. Adenocystic cancer of the salivary gland, the cribriform variant. Epidermal growth factor receptor expression in tumor cells. $\times 400$

лекарственной терапии. С учетом выраженного эффекта при первичном лечении проведены 2 курса полихимиотерапии в режиме платинового дуплета (цисплатин + паклитаксел). По данным клинко-инструментального обследования после завершения 2 курсов динамики не выявлено, что расценено как платинорезистентность. Рекомендовано иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала. В его ходе выявлены фрагменты слизистой оболочки, покрытые неизменным плоским эпителием. Субэпителиально отмечен рост высокодифференцированного АКРСЖ. В 15 % клеток АКР обнаружена экспрессия Ki-67, в 80 % – c-Kit, в 30 % – HER2 (human epidermal growth factor receptor-2), в 95 % – EGFR (epidermal growth factor receptor), в 5 % – рецепторов андрогенов (рис. 4, 5).

С учетом выявленной резистентности к платиносодержащей терапии в ноябре 2020 г. начата монотерапия иматинибом в дозе 400 мг ежедневно. За время лечения проводилось клинко-инструментальное обследование в динамике, по данным которого констатирована стабилизация процесса. Несмотря на местное прогрессирование, отдаленные метастазы в период с 2 до 13 мес не наблюдаются, при этом сохраняется функциональный статус.

Обсуждение

Основным методом лечения АКРСЖ является хирургическое вмешательство, что мы и наблюдали в описанном клиническом случае. Стоит отметить особенности диагностических методов, используемых на том или ином этапе обследования или лечения. При этом особенно важно учитывать эти факторы при интерпретации результатов ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). В исследовании J.L. Roh и соавт. [16]

проанализирована клиническая значимость данного метода обследования для оценки злокачественных новообразований слюнных желез. В 3 из 34 случаев ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ не смогла выявить первичные опухоли, вероятно, потому, что нормальное физиологическое поглощение ^{18}F -ФДГ в области головы и шеи, включая слюнные железы, представляет собой обычное явление и часто имитирует или скрывает новообразования [17]. Среднее \pm SD (standard deviation – стандартное отклонение) максимальное значение SUV ниже при РСЖ ($3,8 \pm 2,1$), чем при плоскоклеточном раке верхних отделов пищеварительного тракта ($7,5 \pm 3,4$). Таким образом, злокачественные новообразования слюнных желез с относительно низким поглощением ^{18}F -ФДГ могут скрываться за нормальным физиологическим поглощением ^{18}F -ФДГ слюнными железами со средним значением SUV в диапазоне от 1,9 до 2,9 [18]. Все опухоли с ложноотрицательными результатами ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ были злокачественными новообразованиями низкой степени дифференцировки, для которых характерно меньшее поглощение ^{18}F -ФДГ, чем для новообразований высокой степени дифференцировки. Следовательно, комбинация ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ с другими методами исследований может устранить недостатки самостоятельного применения рассматриваемого метода при диагностике опухолей слюнных желез.

Химиотерапия является стандартным методом лечения пациентов с прогрессирующим заболеванием, включая нерезектабельные, рецидивирующие и метастатические опухоли. При использовании монохимиотерапии у больных рецидивирующим / метастатическим АКРСЖ объективные ответы наблюдаются лишь в 18 (13 %) из 141 случая [9]. В связи с лучшей частотой ответов и хорошими профилями токсичности можно рекомендовать использование винорелбина или митоксантрона. При ХТ у пациентов с АКРСЖ наиболее часто используется комбинация циклофосфамид + доксорубин+ цисплатин (САР) [19, 20].

Одной из причин смертности больных рецидивирующим / метастатическим АКРСЖ в процессе лечения является развитие химиорезистентности, при этом большинство пациентов умирают в течение 3 лет после установления диагноза [18]. Действительно, цисплатин и другие препараты на основе платины не оказывают явного положительного влияния на выживаемость [21]. Внутренняя или приобретенная резистентность ограничивает их эффективность, о чем свидетельствуют данные 30 % пациентов с первичным заболеванием и 70 % пациентов с рецидивом, демонстрирующих устойчивость к цисплатину [19]. Это подтверждает и описанный клинический случай.

С учетом низкой частоты объективных ответов современные исследования направлены на изучение генетического ландшафта и молекулярного профиля АКРСЖ с целью поиска таргетных мишеней, одной

из которых является с-Kit – трансмембранный гликопротеин массой 145 кДа [19]. Большой интерес к нормальному клеточному гомологу вирусного онкопротеина с-Kit обусловлен тем, что его сверхэкспрессия отмечается в 90 % клеток АКРСЖ. Он принадлежит к группе семейства рецепторных тирозинкиназ подкласса III, которое также включает рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) типов α и β . Эти киназы имеют внеклеточный домен, единственный трансмембранный домен и цитоплазматический домен. Обычно с-Kit экспрессируется гемопоэтическими клетками-предшественниками, тучными клетками, меланоцитами, зародышевыми и интерстициальными клетками Кахаля [19].

Мезилат иматиниба – низкомолекулярный ингибитор, ранее известный как STI571, – был разработан для ингибирования киназы ABL и терапии хронического миелолейкоза [20]. Роль терапии иматинибом в лечении АКРСЖ до конца не изучена. В исследовании A. Bahl и соавт. [22] 8 (20 %) пациентов с положительным статусом с-Kit получали этот препарат в дозе 400 мг 1 раз в день при прогрессировании заболевания. Средняя продолжительность терапии иматинибом составила 3 мес (от 1 до 13 мес). Лечение этим препаратом переносилось хорошо, за исключением 1 пациента, у которого оно было прекращено через 1 мес из-за плохой переносимости. У 2 (25 %) больных на фоне терапии иматинибом констатирована стабилизация заболевания.

В исследование S.J. Notte и соавт. вошли 16 пациентов, у 14 из которых были метастазы в легких, у 14 – предшествующая ЛТ, у 6 – предшествующая ХТ. У 15 больных объективных ответов не наблюдалось, однако у 9 – отмечалась стабилизация заболевания [23].

Было высказано предположение, что одна только положительная реакция на с-Kit дикого типа не может предсказать ответ на терапию иматинибом. Анализ мутаций в 9-м и 11-м экзонах позволит идентифицировать подгруппу пациентов с опухолью слюнных желез, у которых возможен лучший ответ на лечение этим препаратом [12].

Одним из многообещающих современных направлений в лечении пациентов с рецидивирующим / метастатическим АКРСЖ является иммунотерапия. В исследовании V. Sridharan и соавт. [24] у пациентов с АКРСЖ не отмечена значительная экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), но более чем у 60 % больных с первичными опухолями и 73 % больных с метастатическим поражением выявлена экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 2 (PD-L2). В исследовании Keynote-028 [25], в котором оценивался эффект иммунотерапии в группе РСЖ, в подгруппе АКРСЖ ответов на лечение зафиксировано не было. Однако на сегодняшний момент продолжается исследование фазы II, в котором сравнивается результативность применения пембролизумаба с ЛТ или без нее при рецидивирующем/метастатическом АКРСЖ.

Заключение

Таким образом, использование таргетных препаратов порой является единственной опцией в лечении пациентов с рецидивирующим/метастатическим АКРСЖ, что продемонстрировано в представленном клиническом случае. Расшифровка геномного и иммуногистохимического профилей станет бесценным инструментом для оптимизации терапии, поскольку позволит применять индивидуальный подход.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Batsakis J.G., Regezi J.A. The pathology of head and neck tumors: salivary glands, part 1. *Head Neck Surg* 1978;1(1):59–68. DOI: 10.1002/hed.2890010109
- Speight P.M., Barrett A.W. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2002;8(5):229–40. DOI: 10.1034/j.1601-0825.2002.02870.x
- Al-Khateeb T.H., Ababneh K.T. Salivary tumors in north Jordanians: a descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(5):e53–9. DOI: 10.7417/CT.2021.2306
- Carlson E.R., Ord R.A. Salivary gland pathology: diagnosis and management. John Wiley & Sons, 2015.
- El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R. et al. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Vol.9. International Agency for Research on Cancer, 2017.
- Lewis A.G., Tong T., Maghami E. Diagnosis and management of malignant salivary gland tumors of the parotid gland. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49(2):343–80. DOI: 10.1016/j.otc.2015.11.001
- Terhaard C.H., Lubsen H., Rasch C.R. et al. Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):103–11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.018
- Nam S.J., Roh J.L., Cho K.J. et al. Risk factors and survival associated with distant metastasis in patients with carcinoma of the salivary gland. *Ann Surg Oncol* 2016;23(13):4376–83. DOI: 10.1245/s10434-016-5356-3
- Laurie S.A., Ho A.L., Fury M.G. et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011;12(8):815–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70245-X
- Ettl T., Schwarz-Furlan S., Gosau M., Reichert T.E. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg* 2012;16(3):267–83. DOI: 10.1007/s10006-012-0350-9
- Lin H.H., Limesand K.H., Ann D.K. Current state of knowledge on salivary gland cancers. *Crit Rev Oncog* 2018;23(3–4):139–51. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2018027598
- Li N., Xu L., Zhao H. et al. A comparison of the demographics, clinical features, and survival of patients with adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands versus less common sites within the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry. *Cancer* 2012;118(16):3945–53. DOI: 10.1002/cncr.26740

13. Jaso J., Malhotra R. Adenoid cystic carcinoma. Arch Pathol Lab Med 2011;135(4):511–5. DOI: 10.5858/2009-0527-RS.1
14. Khan A.J., DiGiovanna M.P., Ross D.A. et al. Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. Int J Cancer 2001;96(3):149–58. DOI: 10.1002/ijc.1013
15. Dillon P.M., Chakraborty S., Moskaluk C.A. et al. Adenoid cystic carcinoma: a review of recent advances, molecular targets, and clinical trials. Head Neck 2016;38(4):620–7. DOI: 10.1002/hed.23925
16. Roh J.L., Ryu C.H., Choi S.H. et al. Clinical utility of ¹⁸F-FDG PET for patients with salivary gland malignancies. J Nucl Med 2007;48(2):240–6. DOI: 10.1016/j.jremn.2015.04.003
17. Nakamoto Y., Tatsumi M., Hammoud D. et al. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. Radiology 2005;234(3):879–85. DOI: 10.1148/radiol.2343030301
18. Papaspyrou G., Hoch S., Rinaldo A. et al. Head Neck. Chemotherapy and targeted therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. Head Neck 2011;33(6):905–11. DOI: 10.1002/hed.21458
19. Besmer P., Murphy J.E., George P.C. et al. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. Nature 1986;320(6061):415–21. DOI: 10.1038/320415a0
20. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344(14):1031–7. DOI: 10.1056/NEJM200104053441401
21. Adelstein D.J., Koyfman S.A., El-Naggar A.K., Hanna E.Y. Biology and management of salivary gland cancers. Semin Radiat Oncol 2012;22(3):245–53. DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.03.009
22. Bahl A., Panda N.K., Elangovan A. et al. (2018). Evaluation of multimodality management of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2019;71(Suppl. 1):628–32. DOI: 10.1007/s12070-018-1442-0
23. Hotte S.J., Winquist E.W., Lamont E. et al. Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a princess margaret hospital phase II consortium study. J Clin Oncol 2005;23(3):585–90. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.125
24. Sridharan V., Gjini E., Liao X. et al. Immune profiling of adenoid cystic carcinoma: PD-L2 expression and associations with tumor-infiltrating lymphocytes. Cancer Immunol Res 2016;4(8):679–87. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0031
25. Cohen R.B., Delord J.-P., Doi T. et al. Pembrolizumab for the treatment of advanced salivary gland carcinoma: findings of the phase Ib KEYNOTE028 study. Am J Clin Oncol 2018;41(11):1083–8. DOI: 10.1097/COC.0000000000000429

Вклад авторов

О.А. Саприна, К.А. Ганина: написание текста статьи;

М.А. Кропотов, С.А. Тюляндин: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;

Б.Б. Выжигина, С.А. Козлов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

K.A. Ganina, O.A. Saprina: article writing;

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

B.B. Vyzhigina, S.A. Kozlov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

С.А. Тюляндин / S.A. Tulyandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

К.А. Ганина / K.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>

Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Б.Б. Выжигина / B.B. Vyzhigina: <https://orcid.org/0000-0002-23275-2886>

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 биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Пациентка подписала 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.

The patient signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 13.05.2022. **Принята к публикации:** 09.07.2022.

Article submitted: 13.05.2022. **Accepted for publication:** 09.07.2022



К 70-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, академика РАН, д.м.н., профессора Евгения Лхаматсыреновича ЧОЙНЗОНОВА

**For the 70th anniversary of the birth of the Honored
Scientist, Academician of the Russian Academy of Sciences
Dr. Evgeny Lkhamatsyrenovich Choizonov**

14 декабря 2022 г. исполнилось 70 лет д.м.н., профессору, академику РАН, заслуженному деятелю науки, директору НИИ онкологии Томского НИМЦ Евгению Лхаматсыреновичу Чойнзонову.

Е.Л. Чойнзонов – выдающийся российский ученый, талантливый организатор, внесший весомый вклад в развитие медицинской науки.

Евгений Лхаматсыренович родился в с. Жаргалантуй Бурятской АССР. После окончания лечебного факультета Томского медицинского института в 1976 г. поступил в клиническую ординатуру на кафедру оториноларингологии этого же института.

После открытия Сибирского филиала Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР в Томске Е.Л. Чойнзонов был приглашен на должность младшего научного сотрудника отделения опухолей головы и шеи. В 1984 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение больных раком полости рта и его влияние на показатели системы иммунитета» и стал старшим научным сотрудником центра. После защиты в 1995 г. докторской диссертации на тему «Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта (эпидемиологические и иммуновирологические аспекты, оценка эффективности лечения)» занял должность ведущего научного сотрудника отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии.

В 2002 г. Е.Л. Чойнзонову присвоено звание профессора по специальности «онкология». В этом же году он стал директором НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН – единственного за Уралом крупного академического учреждения онкологического профиля. С 2017 г. Евгений Лхаматсыренович занимает должность главного онколога Сибирского федерального округа. Е.Л. Чойнзонов курирует развитие онкологической науки и внедрение ее достижений в клиническую практику на территории Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера с населением более 20 млн человек. Под его руководством проведены широкомасштабные эпидемиологические исследования, обозначившие основные направления фундаменталь-

ных и клинических исследований, направленных на снижение заболеваемости и смертности с учетом территориальной и этнической гетерогенности населения этого региона. В 2011 г. Евгений Лхаматсыренович стал академиком РАМН.

Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра СО РАМН по итогам оценки результативности деятельности научных учреждений России входит в число лидеров, активно участвует в реализации национальных проектов «Наука», «Здравоохранение» (в структуре которого большая роль отводится федеральному проекту «Борьба с онкологическими заболеваниями») и др.

Блестящие организаторские способности, умение определять перспективы развития современной медицинской науки, активная гражданская позиция позволили Е.Л. Чойнзонову консолидировать усилия академических институтов Томского научного центра по объединению в ныне действующий Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН (Томский НИМЦ) в целях достижения прорывных результатов, обеспечивающих конкурентные позиции Российской Федерации в биомедицине и их трансляции в здравоохранение. Томский НИМЦ, который с 2016 по 2018 г. возглавлял академик Е.Л. Чойнзонов, является одним из самых крупных и авторитетных научных учреждений медицинского профиля в России, интегрирован в мировое научное пространство в таких областях, как онкология, кардиология, детская кардиология, медицинская генетика, фармакология, психиатрия.

Академик Е.Л. Чойнзонов внес огромный вклад в подготовку биомедицинских кадров высшего звена. В 2006 г. по инициативе Евгения Лхаматсыреновича

на базе института была открыта кафедра онкологии Сибирского государственного медицинского университета, которую он возглавил. Это дало возможность повысить качество подготовки кадров для работы в медицинских учреждениях онкологического профиля и смежных специальностей. В институте в ординатуре и аспирантуре по программам дополнительного образования готовят специалистов-онкологов для Сибири и Дальнего Востока. Евгений Лхамациренович является председателем диссертационного совета 24.1.215.02 по специальности «онкология, лучевая терапия (медицинские науки)» при НИИ онкологии Томского НИМЦ, входит в состав диссертационного совета 24.1.215.03 по специальности «генетика (медицинские науки)» при НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Евгений Лхамациренович активно участвует в интеграции академической и вузовской наук, является одним из организаторов ряда лабораторий международного уровня в Томском политехническом университете (ТПУ), Томском государственном университете (ТГУ), Томском государственном университете систем управления и радиоэлектроники с участием ведущих мировых онкологических учреждений Германии, Швеции, Швейцарии и других стран. В рамках национального проекта «Наука» создана молодежная лаборатория, изучающая механизмы метастазирования. Активная жизненная позиция, инициативность и широкий диапазон научных интересов Е.Л. Чойнзонова являются образцом для молодых сотрудников института и стимулом к научно-исследовательской деятельности.

Евгений Лхамациренович является организатором крупных конференций по проблемам онкологии в России и странах СНГ и авторитетно представляет отечественную науку на основных российских и зарубежных форумах. На протяжении более 30 лет в НИИ онкологии Томского НИМЦ ежегодно проводятся международные конференции по фундаментальной и клинической онкологии, в том числе конференции молодых ученых-онкологов международного масштаба, которые служат важным инструментом подготовки кадров. В институте созданы все условия для стажировок молодых специалистов в ведущих научно-образовательных учреждениях России и за рубежом.

Академик Е.Л. Чойнзонов является основателем научной школы «Злокачественные опухоли головы и шеи. Разработка персонифицированных подходов к проведению современных методов лечения и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями на основе изучения клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей опухолевого процесса». Среди ее представителей известные ученые, профессора, занимающие высокие позиции в научно-образовательных и лечебных учреждениях, а также молодые специалисты, владеющие современными

высокотехнологичными методами научных исследований и лечения пациентов. Под руководством Е.Л. Чойнзонова подготовлены и защищены 16 докторских и 21 кандидатская диссертация.

Евгений Лхамациренович является признанным в РФ лидером в области лечения и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области — одной из самых сложных категорий онкологических пациентов. Еще в 80-е годы XX в. он начал развивать новое для России направление реабилитации больных с опухолями головы и шеи для сохранения их качества жизни и социально-трудовой адаптации. Сейчас НИИ онкологии занимает лидирующие позиции по этому направлению в нашей стране и осуществляет помощь пациентам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Совместно с учениками Е.Л. Чойнзонов разработал методики реконструктивных операций с использованием новейших достижений в сфере медицинского материаловедения и аддитивных технологий. Были разработаны и внедрены в клиническую практику новые высокотехнологичные методы органосохраняющих и реконструктивно-пластических оперативных вмешательств с использованием микрохирургической техники и биосовместимых имплантатов, что позволяет обеспечить высокое качество жизни больных, их способность к трудовой деятельности, а также социальную адаптацию. Разработана уникальная технология создания искусственных индивидуальных имплантатов с функционализированной поверхностью, обладающих высокой способностью к интеграции с костными и мягкими тканями организма.

Евгений Лхамациренович совместно с коллегами создал и развил актуальное направление голосовой реабилитации больных после комбинированного лечения рака области головы и шеи с применением биологической обратной связи на основе математического моделирования. Предложенные технологии обеспечивают снижение инвалидизации, повышение качества жизни пациентов, их социально-трудовую адаптацию, возвращение к полноценной жизни более 70 % больных. Академик Е.Л. Чойнзонов активно использует ресурсы научно-образовательных учреждений технического профиля для проведения междисциплинарных исследований, результатом которых является создание оригинальных методов реабилитации, незамедлительно транслирующихся в клиническую практику. Совместно с ТГУ им разработана и впервые в России успешно применена методика восстановления челюстно-лицевой области с использованием персонифицированных биокерамических имплантатов на основе оксида циркония, изготовленных с применением аддитивных технологий. С учетом мировых трендов проводится экспериментально-клиническая работа по разработке и внедрению новых методов комплексной реконструкции

челюстно-лицевой области с использованием ткане-инженерных технологий, основу которых составляют формообразующие скаффолды. Совместно с ТПУ Е.Л. Чойнзонов создал инновационные радиофарм-препараты для диагностики и лечения, сконструировал оригинальные установки для проведения таких уникальных методов лечения, как нейтронная терапия, интраоперационное облучение, которые позволяют повысить эффективность лечения целевой категории онкологических пациентов.

Академика Е.Л. Чойнзонова отличают широкие научные интересы в области изучения патогенеза рака. Он активно занимается фундаментальными проблемами роста злокачественных новообразований, исследованием закономерностей их распространения и молекулярного патогенеза на территории Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Е.Л. Чойнзонов инициировал и возглавил исследования, посвященные определению особенностей патогенеза рака у коренных этносов Сибири. Были получены приоритетные данные о генетической и вирусологической компонентах предрасположенности к онкологическим заболеваниям в регионе, позволяющие обосновать подходы к совершенствованию ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований с учетом этнической принадлежности. При участии Е.Л. Чойнзонова успешно развиваются перспективные направления, посвященные персонализации терапии больных раком различных локализаций, при этом достигается повышение ее эффективности до 25 %. Полученные данные являются теоретической базой для создания оригинальных подходов, позволяющих индивидуализировать тактику лечения онкологических пациентов, повысить показатели выживаемости и снизить смертность.

Масштабность и научная и практическая значимость работ Е.Л. Чойнзонова и созданной им научной школы подтверждают многочисленные гранты, полученные для выполнения исследований в рамках федеральных целевых программ Минобрнауки России, Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), Российского научного фонда (РНФ) и других российских и зарубежных фондов.

Е.Л. Чойнзонов внес огромный вклад в развитие практического здравоохранения, осуществлял научно-методическое руководство лечебно-профилактическими учреждениями Сибирского федерального округа по вопросам онкологии и активно внедрял передовые научные разработки в практику здравоохранения региона. Евгений Лхаматцыренович является высококлассным специалистом в онкохирургии, признанным лидером в России в области лечения опухолей сложных локализаций, активно оперирующим онкологом высшей категории. На его личном счету около 3 тыс. хирургических вмешательств. Наиболее сложные операции по профилю Е.Л. Чойнзонов выполняет лично,

самые тяжелые больные проходят лечение под его личным контролем.

Е.Л. Чойнзонов внедрил в клиническую практику уникальные хирургические вмешательства с одномоментным замещением послеоперационных дефектов эндопротезами из пористого никелида титана и микрохирургической аутотрансплантацией тканей, что снимает необходимость повторной операции. Он также создал и внедрил новые подходы к лечению рака щитовидной, околоушной желез, полости носа и околоносовых пазух на основе органосохранных операций в сочетании с интраоперационной электронной и дистанционной нейтронной терапией. При участии Е.Л. Чойнзонова разработаны методы комбинированной терапии с применением современных противоопухолевых препаратов и различных видов лучевого лечения, молекулярных маркеров прогноза и мишеней для таргетной терапии, которые успешно транслированы в клиническую практику.

К важным направлениям деятельности Е.Л. Чойнзонова относятся развитие опережающих технологий ядерной медицины для клинического применения, создание уникальных радиофармпрепаратов для диагностики и лечения онкологических заболеваний, продвижение новых технологий ядерной медицины. В последние годы особенно значимым достижением Евгения Лхаматцыреновича является разработка совместно с ТГУ при финансировании Минобрнауки России мультисенсорного газоанализатора – сенсорной системы диагностики по образцам выдыхаемого воздуха для выявления злокачественных новообразований.

С 2017 по 2020 г. в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ проведена модернизация: оптимизирован коечный фонд, открыты новые отделения (торакальной онкологии, абдоминальной онкологии, радиотерапии, дневного стационара, консультативно-терапевтическое отделение), увеличилось количество операционных. Это позволило создать оптимальные условия для оказания профильной специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, решить вопросы подготовки медицинских кадров по специальности «онкология» и смежным дисциплинам, ускорить развитие новых информационных технологий и телемедицины.

Огромный оригинальный фактический материал, накопленный за многие годы интенсивной научной работы Е.Л. Чойнзонова и специалистов НИИ онкологии Томского НИМЦ, обобщен в 27 монографиях, 1 пособии для врачей, 1 методическом пособии, 7 клинических рекомендациях. Актуальность исследований Евгения Лхаматцыреновича подтверждается 53 российскими патентами на изобретения, 25 свидетельствами о государственной регистрации программных продуктов, 5 лицензионными соглашениями о предоставлении права использования патентов. Е.Л. Чойнзонов

является автором более 1000 печатных трудов, около 350 статей, опубликованных в российских и зарубежных изданиях, индексируемых в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science.

Будучи одним из ведущих онкологов России, Евгений Лхамцыренович активно участвует в издательской деятельности многих российских и зарубежных научных журналов. Он является главным редактором «Сибирского онкологического журнала», членом редколлегии журналов «Онкология. Журнал имени П.А. Герцена», «Вопросы онкологии», «Онкохирургия», «Опухоли головы и шеи», «Сибирский научный медицинский журнал», «Бюллетень сибирской медицины», «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины», членом редсовета журналов «Annals of Oncology, Новые подходы в онкологии», «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», «Голова и шея», «Евразийский онкологический журнал», «Онкологический журнал», «Креативная хирургия и онкология», «Территория интеллекта», «Онкологический журнал: лучевая диагностика и лучевая терапия», «SA: A Cancer Journal for Clinicians» (русское издание).

Академик Е.Л. Чойнзонов входит в состав Президиума РАН, Координационного совета (совета директоров) Томского НИМЦ, является членом совета РАН по эволюционной медицине и медицинскому наследию, президиума Ассоциации онкологов России, совета по приоритетному направлению научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», экспертом РАН, заместителем председателя проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям РФ, председателем проблемной комиссии «Онкология» Научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера РФ, членом ко-

миссии при губернаторе Томской области по мониторингу достижения Томской областью целевых значений показателей социально-экономического развития, определенных Президентом Российской Федерации, главным внештатным специалистом-онкологом Сибирского федерального округа, председателем Томского областного общества онкологов, представителем Российской Федерации в Международной федерации специалистов по опухолям головы и шеи (International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, IFHNOS) (США) и Евразийском сообществе специалистов по опухолям головы и шеи (EASHNO), членом ученого совета Томского НИМЦ, председателем ученого совета НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Под руководством академика Е.Л. Чойнзонова выполнены 10 проектов в рамках федеральных целевых программ (2006–2007, 2010–2012, 2016), 6 грантов РФФИ (2008–2015), интеграционного проекта СО РАМН (2006–2007), гранта администрации Томской области (2008), 3 крупных грантов РФ (2016–2018, 2019–2021, 2022–2024), проекта в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (2017–2019), 2 проектов федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (2017–2019, 2019–2020).

Многолетняя плодотворная научная, научно-организаторская и педагогическая деятельность Евгения Лхамцыреновича получила высокие оценки и признание. Он удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», имеет много наград. В 2021 г. Е.Л. Чойнзонов с коллективом авторов стал лауреатом Государственной премии РФ в области науки и технологий 2020 г. за создание фундаментального междисциплинарного биомедицинского подхода к лечению, реконструкции и реабилитации при опухолях органов головы и шеи.

Редакция журнала «Опухоли головы и шеи» желает Евгению Лхамцыреновичу крепкого здоровья, успехов в деятельности и творчестве и благополучия!

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли головы и шеи» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

Материалы для публикации принимаются по адресу info@hnonco.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

