

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Метод стресс-протекции
при хирургическом лечении больных
раком области головы и шеи*

*Качество жизни больных раком языка
после гемиглоссэктомии*

*Лечение орофациальной боли
у пациентов с опухолями головы и шеи*

3

2023 / том 13

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)

3
ТОМ 13
'23

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 на электронную почту:
info@hnonco.ru (с указанием названия
журнала)

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

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых

коммуникаций, ПИ № ФС 77-36990
от 21 июля 2009 г.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.
ISSN 2222-1468 (Print)

ISSN 2411-4634 (Online)

Опухоли головы и шеи.

2023. Том 13. № 3. 1–112.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 82408.

Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104, Подольск,
ст. Свердлова, 26.

Тираж 2000 экз. Бесплатно

www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Брауншвейг Тиль, к.м.н., заведующий отделением, Институт патологии клиники Университета RWTH (Аахен, Германия)

Чойзонов Евгений Лхамцупренович, 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

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

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, член Национальной академии наук Республики Армения, 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 Альрамиз 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)

Болотин Михаил Викторович, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бровкина Алвтина 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, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск, Россия)

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

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

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

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

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

Катукова Светлана Игоревна, д.м.н., профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, врач-онколог отделения № 10 (противоопухолевой лекарственной терапии) СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, 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)

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

Отнерубов 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)

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)

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)

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)

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

The journal "Head and Neck Tumors" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



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, chemotherapeutists, etc.), thus, assisting to improve treatment efficacy in patients with head and neck tumors.

EDITOR-IN-CHIEF

Podvyaznikov, Sergey O., MD, PhD, Professor, Professor of the Acad. A.I. Savitsky Department of Oncology and Palliative Medicine of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Leading Researcher at the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY SENIOR EDITOR

Mudunov, Ali M., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Head and Neck Tumors of Lapino Clinical Hospital, President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Naskhletashvili, David R., MD, PhD, Senior Researcher at the Neurooncology Department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2009

3 VOL. 13
'23

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

The articles shall be sent

by e-mail: info@hnonco.ru
(the name of the journal must
be indicated).

Editor I.V. Puchkova

Proofreader R.V. Zhuravleva

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,

base@abvpress.ru

Project Manager A.I. Belikova

+7 (499) 929-96-19,

belikova@abvpress.ru

The journal was registered

at the Federal Service for Surveillance

of Communications, Information

Technologies, and Mass Media

(ПН No. ФС 77-36990 dated

21 July 2009).

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

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**
ISSN 2222-1468 (Print)

ISSN 2411-4634 (Online)

Opukholi Golovy i Shei.
2023. Vol. 13. No. 3. 1–112.

© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index: 82408.

Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104,
Russia, Moscow region, Podolsk,
st. Sverdlova, 26.

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

Matiakin, Eugene G., Honorary Member of the editorial board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)
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, member of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, 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)
Bolotin, Mikhail Viktorovich, MD, Senior 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)
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, Head of the Oncology, 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. Hertzen 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)
Katukova, Svetlana Igorevna, MD, Professor of the Department of Dentistry of Surgical and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Pavlov University of the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Department No. 10 (Antineoplastic Drug Therapy) of the Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, 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)
Novozhilova, Elena N., MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the No. 62 Moscow Cancer Hospital, member of the Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists, member

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

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

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

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

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

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

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

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)

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)

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

*С.Е. Титов, С.А. Лукьянов, С.В. Сергейко, Ю.А. Веряскина, Т.Е. Ильина,
Е.С. Козорезова, С.Л. Воробьев*

Проблемы диагностики фолликулярного рака щитовидной железы 10

Д.Н. Васильев, Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, С.В. Авдеев, Д.Ю. Азовская, А.А. Ли, Н.М. Хавкин

Метод стресс-протекции при хирургическом лечении больных раком области головы и шеи 24

К.А. Ганина, М.А. Кропотов, О.А. Саприна, Е.В. Косова, Т.А. Акетова, М.Т. Исаева, О.В. Герасимов

Качество жизни больных раком языка после гемиглоссэктомии 32

*Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева, Г.С. Алексеева, С.В. Кузнецов, А.Р. Геворков,
Н.А. Федоренко, Д.А. Зарецкая*

Орофациальная боль в онкологии: применение нового пептидного анальгетика тафалгина. 43

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

П.В. Никитин, А.Ю. Беляев, Г.Р. Мусина, Г.Л. Кобяков, И.Н. Пронин, Д.Ю. Усачев

**Внутриопухолевая молекулярная гетерогенность астроцитом и олигодендроглиом grade 3
и ее значение в прогнозе заболевания. 51**

А.М. Аванесов, Е.Н. Гвоздиков, Е.Ф. Халиль, Е.Ю. Кандакова, К.А. Аванесов

**Анализ факторов, снижающих качество и результативность стоматологической сопроводительной
терапии у онкологических пациентов. 63**

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Д.Ю. Азовская, Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, Д.Н. Васильев

**Отсроченные реконструктивно-пластические операции у больных опухолями
челюстно-лицевой области: обзор литературы 72**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.А. Рожнов, П.И. Спирин, В.В. Польшкин, И.А. Гулидов, А.В. Демьянович, А.Д. Каприн, С.А. Иванов

**Клинический опыт комбинированного органосохраняющего лечения рака гортаноглотки
с распространением на шейный отдел пищевода 82**

О.А. Саприна, М.А. Кропотов, Б.Б. Выжигина, К.А. Ганина

Тактика лечения при рецидивах остеосаркомы нижней челюсти: клинический случай 89

Н.А. Огнерубов, А.О. Хижняк, М.А. Огнерубова, Р.С. Сергеев, Л.В. Полякова

Первичный плоскоклеточный рак околоушной слюнной железы: клиническое наблюдение 98

РЕЗОЛЮЦИЯ

А.М. Мудунов

**Резолюция экспертного совета по вопросу стратегии инициации терапии дифференцированного
рака щитовидной железы тирозинкиназными ингибиторами 106**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 111

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>S.E. Titov, S.A. Lukyanov, S.V. Sergiyko, Yu.A. Veryaskina, T.E. Ilyina, E.S. Kozorezov, S.L. Vorobyov</i> Problems of follicular thyroid carcinoma diagnostics	10
<i>D.N. Vasiliev, D.E. Kulbakin, E.L. Choyazonov, S.V. Avdeev, D.Yu. Azovskaya, A.A. Lee, N.M. Khavkin</i> Stress protection method for surgical treatment of patients with head and neck cancer	24
<i>Ch.A. Ganina, M.A. Kropotov, O.A. Saprina, E.V. Kosova, T.A. Aketova, M.T. Isaeva, O.V. Gerasimov</i> Quality of life of patients with tongue cancer after hemiglossectomy	32
<i>G.R. Abuzarova, R.R. Sarmanaeva, G.S. Alekseeva, S.V. Kuznetsov, A.R. Gevorkov, N.A. Fedorenko, D.A. Zaretskaya</i> Orofacial pain in oncology: use of a new analgesic peptide tafalgin	43

ORIGINAL REPORT

<i>P.V. Nikitin, A.Yu. Belyaev, G.R. Musina, G.L. Kobaykov, I.N. Pronin, D.Yu. Usachev</i> Intra-tumoral molecular heterogeneity of grade 3 astrocytomas and oligodendrogliomas and its significance in disease prognosis	51
<i>A.M. Avanesov, E.N. Gvozdikova, E.F. Khalil, E.Yu. Kandakova, K.A. Avanesov</i> Analysis of some factors reducing the efficiency and effectiveness of dental accompanying therapy in cancer patients	63

REVIEW REPORT

<i>D.Yu. Azovskaya, D.E. Kulbakin, E.L. Choyazonov, D.N. Vasiliev</i> Delayed reconstructive plastic surgery in patients with tumors of the maxillofacial region: literature review	72
---	----

CLINICAL CASE

<i>V.A. Rozhnov, P.I. Spirin, V.V. Polkin, I.A. Gulidov, A.V. Dem'yanovich, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov</i> Clinical experience of combined organ-preserving treatment of laryngopharyngeal cancer with spread to the cervical esophagus	82
<i>O.A. Saprina, M.A. Kropotov, B.B. Vyzhigina, K.A. Ganina</i> Treatment strategies of recurrent jaw osteosarcoma: case report	89
<i>N.A. Ognerubov, A.O. Khizhnyak, M.A. Ognerubova, R.S. Sergeev, L.V. Polyakova</i> Primary squamous cell carcinoma of the parotid salivary gland: a clinical observation	98

RESOLUTION

<i>A.M. Mudunov</i> Resolution of the expert council on the question of strategy of tyrosine kinase inhibitor therapy initiation in differentiated thyroid cancer	106
---	-----

INFORMATION FOR AUTHORS	111
--------------------------------------	-----

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-10-23>

Проблемы диагностики фолликулярного рака щитовидной железы

С.Е. Титов^{1,2}, С.А. Лукьянов³, С.В. Сергийко³, Ю.А. Веряскина^{1,4}, Т.Е. Ильина³,
Е.С. Козорезова⁵, С.Л. Воробьев⁵

¹ФГБУ «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8/2;

²АО «Вектор-Бест»; Россия, 630117 Новосибирск-117, Научно-производственная зона, корп. 36;

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

⁴ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 10;

⁵ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2, лит. А

Контакты: Сергей Анатольевич Лукьянов 111lll@mail.ru

Введение. Фолликулярный рак щитовидной железы встречается значительно реже папиллярного. Тем не менее основные трудности в дооперационной диагностике связаны именно с этим морфологическим типом. Тонкоигольная аспирационная биопсия неспособна отличить доброкачественную фолликулярную аденому от фолликулярной карциномы, что вынуждает хирургов выполнять диагностическую резекцию щитовидной железы у всех пациентов с цитологическим заключением «фолликулярная опухоль».

Цель исследования – поиск специфических для фолликулярного рака микроРНК с помощью секвенирования нового поколения.

Материалы и методы. Проанализированы данные пациентов с дооперационным цитологическим заключением «фолликулярная опухоль», прооперированных в Челябинском центре эндокринной хирургии с 2021 по 2022 г. Гистологические препараты дважды пересматривались экспертами-патологами. Секвенирование генома выполнено в 8 гистологических образцах фолликулярного рака и 8 образцах фолликулярной аденомы. Уровни экспрессии отобранных микроРНК сравнивали со 198 архивными цитологическими образцами различных типов опухолей щитовидной железы.

Результаты. Риск злокачественности при цитологическом заключении «фолликулярная опухоль» составил 25,4 % (ошибка 74,6 %). Фолликулярный рак был впервые установлен у 36 пациентов, заболеваемость составила 0,68 случая на 100 тыс. населения в год. Диагноз «фолликулярный рак» подтвержден 3 морфологами в 8 (36,4 %) случаях. Секвенирование позволило выявить 5 наиболее различающихся между фолликулярным раком и фолликулярной аденомой микроРНК: miR-625, miR-323a, let-7a, let-7c и miR-574. Уровень ошибок при дифференцировке фолликулярной аденомы и фолликулярного рака с помощью выбранных нами микроРНК составил 21 % (при кросс-валидации 35 %).

Заключение. Молекулярно-генетическое исследование на дооперационном этапе, направленное на дифференцировку фолликулярного рака и фолликулярной аденомы, по сравнению с цитологическим исследованием имеет большую, но недостаточную для принятия окончательного клинического решения точность.

Ключевые слова: фолликулярный рак щитовидной железы; фолликулярная аденома щитовидной железы, микроРНК, молекулярная диагностика, массовое параллельное секвенирование

Для цитирования: Титов С.Е., Лукьянов С.А., Сергийко С.В. и др. Проблемы диагностики фолликулярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):10–23. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-10-23>

Problems of follicular thyroid carcinoma diagnostics

S.E. Titov^{1,2}, S.A. Lukyanov³, S.V. Sergiyko³, Yu.A. Veryaskina^{1,4}, T.E. Ilyina³, E.S. Kozorezov⁵, S.L. Vorobyov⁵

¹Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8/2 Akademika Lavrentieva Prospekt, Novosibirsk 630090, Russia;

²Vector-Best; Bld. 36, Research and Production zone, Novosibirsk-117 630117 Russia;

³South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovsky St., Chelyabinsk 454092, Russia;

⁴Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences; 10 Akademika Lavrentieva Prospekt, Novosibirsk 630090, Russia;

⁵National Center for Clinical Morphological Diagnostics; Lit. A, Bld. 2, 8 Oleko Dundicha St., St. Petersburg 192283, Russia

Contacts: Sergey Anatolyevich Lukyanov 111lll@mail.ru

Introduction. Follicular thyroid cancer is much less common than papillary cancer. Nevertheless, the main difficulties in preoperative diagnosis are associated with this morphological type. A fine needle aspiration biopsy is not able to distinguish a benign follicular adenoma from a follicular carcinoma, which forces surgeons to perform diagnostic resection of the thyroid gland in all patients with a cytological conclusion «follicular tumor».

Aim. To search for microRNAs specific to follicular cancer by sequencing a new generation.

Materials and methods. The data of patients with a preoperative cytological conclusion «follicular tumor» operated at the Chelyabinsk Center for Endocrine Surgery from 2021 to 2022 were analyzed. Histological preparations were reviewed twice by pathologists. Genome sequencing was performed in 8 histological samples of follicular cancer and 8 samples of follicular adenoma. The expression levels of the selected microRNAs were compared with 198 archived cytological samples of various types of thyroid tumors.

Results. The risk of malignancy at the cytological conclusion «follicular tumor» was 25.4 % (error 74.6 %). Follicular cancer was first detected in 36 patients, the incidence was 0.68 new cases per 100 thousand population per year. The diagnosis of «follicular cancer» was confirmed by 3 morphologists in 8 (36.4 %) cases. Sequencing revealed the 5 most distinct microRNAs between follicular cancer and follicular adenoma: miR-625, miR-323a, let-7a, let-7c and miR-574. The level of errors in the differentiation of follicular adenoma and follicular cancer using the microRNAs we selected was 21 % (35 % with cross-validation).

Conclusion. Molecular genetic research at the preoperative stage, aimed at differentiating follicular cancer and follicular adenoma, in comparison with cytological research has a greater, but insufficient accuracy for making a final clinical decision.

Keywords: follicular thyroid cancer, follicular thyroid adenoma, microRNA, molecular diagnostics, mass parallel sequencing

For citation: Titov S.E., Lukyanov S.A., Sergiyko S.V. et al. Problems of follicular thyroid carcinoma diagnostics. *Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(3):10–23. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-10-23>

Введение

Основная задача при выявлении узла щитовидной железы (ЩЖ) — отличить доброкачественное поражение от злокачественного. При достижении узлом определенных размеров и/или при наличии подозрительных на опухоль ультразвуковых изменений применяется тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующей цитологической оценкой по системе Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (Bethesda; TBSRTC, 2017). Этот подход позволяет надежно установить диагноз (доброкачественный или злокачественный узел) в 70–80 % случаев [1]. Однако у 20–30 % пациентов цитологическое заключение попадает в категорию неопределенных: фолликулярное поражение неопределенного значения (FLUS/AUS, Bethesda III), фолликулярное новообразование/подозрение на фолликулярное новообразование (FN/SFN, категория Bethesda IV) и подозрение на злокачественность (SM, категория Bethesda V) с прогнозируемой вероятностью рака 10–30, 25–40 и 50–75 % соответственно [2]. В соответствии со многими национальными клиническими рекомендациями больным, имеющим узлы в ЩЖ с неопределенными заключениями, должна повторно проводиться ТАБ или диагностическая операция в минимальном объеме гемитиреоидэктомии. Примерно в 75 % случаях по результатам по-

слеоперационного гистологического исследования узлы оказываются доброкачественными, что говорит о нецелесообразности хирургического лечения [3].

Достижения в области молекулярной онкологии привели к разработке серии молекулярных тестов, дополняющих цитологическое исследование и улучшающих стратификацию риска рака ЩЖ при неопределенных заключениях ТАБ [4]. Еще несколько лет назад использование молекулярного тестирования в основном ограничивалось академическими исследованиями. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) 2020 г., применение молекулярно-генетических тестов уже можно рассматривать как альтернативу операции при неопределенных результатах ТАБ. Наиболее изученными и используемыми тестами на рынке США сегодня являются Afirma GSC, ThyGenX/ThyraMir и ThyroSeq [5]. Метаанализ 2021 г., включающий 7565 пациентов с неопределенными цитологическими заключениями, показал высокую способность данных исследований обнаруживать рак ЩЖ (AUC 0,9–0,95) [6]. Тем не менее авторы пришли к выводу, что в настоящее время не существует идеальной молекулярной панели для дифференцировки злокачественных и доброкачественных новообразований ЩЖ, поскольку сохраняется вероятность пропустить рак.

Несмотря на то что доля папиллярного рака ЩЖ (ПРЩЖ) в структуре больных раком ЩЖ составляет до 90 %, около 50 % всех пропущенных случаев рака при использовании молекулярно-генетических тестов на дооперационном этапе приходится на фолликулярные и онкоцитарные формы тиреоидной карциномы [7–9]. Единственный отечественный молекулярный тест «Тиронд-Инфо» также не решает эту проблему; последнее исследование показало, что он пропустил фолликулярный рак ЩЖ (ФРЩЖ) в 4 (1 %) из 329 случаев [10].

Таким образом, самым большим недостатком всех молекулярно-генетических тестов можно считать именно проблемы выявления ФРЩЖ. Объясняется это тем, что для ПРЩЖ уже обнаружен ряд специфических молекулярных маркеров, в том числе мутаций *BRAF*^{V600E} и *RET*-*PTC*, указывающих на данную опухоль с вероятностью 99 % [11]. Считается, что за развитие ФРЩЖ отвечают мутации генов семейства *RAS* и транслокация *PAX8/PPAR γ* . Проблема же состоит в том, что эти геномные изменения примерно в 30–50 % случаев встречаются и в доброкачественных опухолях, в то время как в некоторых ФРЩЖ они не обнаруживаются [12, 13]. Становится очевидным, что для повышения точности молекулярно-генетических тестов необходим поиск новых геномных изменений, высокоспецифичных для ФРЩЖ. В настоящее время во многом мутации и транслокации довольно хорошо изучены, при этом в ряде случаев их наличие или отсутствие не может считаться надежным диагностическим критерием дифференциальной диагностики, в связи с чем дальнейший поиск генетических маркеров для ФРЩЖ может быть направлен, например, на эпигенетические маркеры, такие как микроРНК [14].

МикроРНК представляют собой небольшие последовательности нуклеотидов (длиной от 18 до 25 нуклеотидов) и считаются перспективными диагностическими маркерами различных заболеваний. Специфические механизмы действия позволяют им напрямую модулировать ряд клеточных биологических процессов, таких как пролиферация, дифференцировка и гибель. Их deregулирование часто связано с развитием различных заболеваний человека, включая рак [15].

На сегодняшний день известен ряд микроРНК, экспрессия которых значительно изменена при различных типах рака ЩЖ (ПРЩЖ, анапластический рак – АРЩЖ). Некоторые из них имеют повышенную экспрессию при ФРЩЖ (miR-192, -197, -328, -346, -10b, -92a, -107, -221, -137, -767, -663b, -30d, -874, -125, -1287, -30c-1 и -125b-2), некоторые – сниженную (miR-9-5p, -9-3p, -205, -34b-3p, -1, -130b, -328, -10a, -296 и -138) [16–19]. Также есть микроРНК, которые могут аберрантно экспрессироваться одновременно в различных типах рака ЩЖ. Так, экспрессия miR-137 повышается и в ФРЩЖ, и в АРЩЖ; экспрессия miR-146b, -21,

-222, -155, -187 и -224 – в ФРЩЖ, ПРЩЖ и АРЩЖ; экспрессия miR-486, -138, -199b, miR-7 и miR-144 подавляется как при ФРЩЖ, так и при ПРЩЖ, а miR-30a – при ФРЩЖ и АРЩЖ [14].

Следовательно, все эти микроРНК могут играть большую роль в злокачественной трансформации клеток ЩЖ и, соответственно, использоваться в качестве потенциальных дооперационных маркеров, однако ни одна из них не оказалась достаточно информативной для надежной дифференцировки доброкачественных и злокачественных фолликулярных неоплазий (ФРЩЖ) и фолликулярных аденом щитовидной железы (ФАЩЖ) [20].

Цель исследования – поиск специфических для ФРЩЖ микроРНК с помощью секвенирования нового поколения. Мы предполагали провести сиквенс 8 гистологически подтвержденных образцов ФРЩЖ и 8 образцов ФАЩЖ и, отобрав те микроРНК, которые наиболее различаются, проверить их на большей выборке образцов, относящихся к разным типам опухолей и образований ЩЖ.

Материалы и методы

Клинический материал. С целью оценки эпидемиологических и клинических характеристик и, главное, для поиска новых информативных молекулярно-генетических маркеров ФРЩЖ проанализированы данные пациентов с дооперационным цитологическим заключением Bethesda IV, прооперированных в Челябинском центре эндокринной хирургии (на базе отделения плановой хирургии Городской клинической больницы №1 Челябинска) с 2021 по 2022 г. В случае установления штатным врачом-патологом диагноза ФРЩЖ гистологические образцы направлялись в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» (Санкт-Петербург), где они дважды пересматривались тремя независимыми экспертами-морфологами. После достижения консенсуса всех морфологов относительно диагноза гистологические образцы ФРЩЖ и ФАЩЖ (для группы сравнения) направлялись на полное геномное секвенирование.

Для валидации различных микроРНК в образцах ФРЩЖ относительно других типов опухолей ЩЖ использовались цитологические образцы (материалы ТАБ) пациентов из ранее выполненных исследований в рамках оценки диагностической точности теста «Тиронд-Инфо» [10, 21, 22].

Секвенирование. РНК из гистологических образцов выделяли с помощью гомогенизации ткани в тризоле, а затем – и с использованием набора PureLink™ RNA Micro Scale Kit (Thermo, США) согласно инструкции производителя. Выделенная РНК была использована для приготовления библиотек при помощи набора NEBNext® Small RNA Library Prep Set for Illumina® (NEB) согласно инструкции производителя. Размер фрагментов полученных библиотек проверяли методом

микроэлектрофореза с помощью набора High Sensitivity DNA Kit (Agilent, США) согласно инструкции. Далее проводили секвенирование полученных библиотек и на приборе HiSeq1500 (Illumina, США) одноконцевыми чтениями длиной 50 нуклеотидов с генерацией не менее 3 млн чтений на образец. Оценку качества исходных ридов выполняли с помощью программы FastQC [23].

Полимеразная цепная реакция. Выделение нуклеиновых кислот из материала цитологических препаратов проводили традиционным способом [24] с модификацией: отобранный мазок цитологического препарата смывали в пробирку тремя порциями гуанидинового лизирующего буфера (по 200 мкл). Далее образец перемешивали и инкубировали в термошейкере в течение 15 мин при 65 °С. Затем добавляли равный объем изопропанола, тщательно перемешивали и выдерживали при комнатной температуре в течение 5 мин. После центрифугирования в течение 10 мин при 14 000 g супернатант удаляли, а осадок промывали 500 мкл 70 % этанола и 300 мкл ацетона. Наконец, РНК растворяли в 200 мкл деионизированной воды. Образцы РНК, если их не анализировали немедленно, хранили при температуре –20 °С до дальнейшего использования. Детекцию микроРНК проводили с помощью метода петлевой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией сигнала в режиме реального времени [25]. Для каждой микроРНК отдельно выполняли реакцию обратной транскрипции с последующей ПЦП в реальном времени, как было описано нами ранее [24]. Для каждого образца анализ проводили в одном повторе. Нормировку содержания микроРНК выполняли на геометрическое среднее 3 референсных микроРНК (miR-197, -23a и -29b) с помощью метода $2^{-\Delta C_q}$ [26].

Анализ данных. Данные обрабатывались в программах Excel (Microsoft, США) и Statistica 9.1 (StatSoft Inc., США). Различия между группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для корректировки множественного тестирования применялась поправка Бонферрони. Диагностические характеристики определяли с помощью стандартных таблиц 2 × 2, сравнивающих качественные результаты бинарных молекулярных тестов (положительные или отрицательные) относительно эталонных стандартных диагнозов, установленных при гистологическом исследовании. Доверительные интервалы для чувствительности, специфичности и точности рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. Доверительные интервалы для прогностических значений являются логитными доверительными интервалами, приведенными N.D. Metcaldo и соавт. [27].

Для отбора важных признаков были использованы 4 метода: фильтрация по Фишеру (Fisher filtering), ReliefF Algorithm, Forward-logit и дискриминантный анализ методом ортогональных частных наименьших

квадратов (discriminant analysis and orthogonal projections to latent structures, OPLS-DA). Фильтрация по Фишеру — один из наиболее широко используемых методов контролируемого выбора признаков [28]. Forward-logit — метод прямого отбора признаков с использованием логистической регрессии, позволяющий отобрать наиболее информативные признаки. Фильтрации по Фишеру и Forward-logit проводились с использованием библиотеки sklearn.feature_selection на языке Python. ReliefF Algorithm [29] использует взвешивание признаков для оценки их важности для классификации; применялась библиотека scikit-feature [30].

Дискриминантный анализ методом OPLS-DA [31] был выполнен в пакете gopls [32]. В качестве оценки связи переменной с различием классов использовали важность независимой переменной в проекции (variable importance in projection, VIP) [33].

Классификацию цитологических препаратов ШЖ проводили с помощью программы TANAGRA [34] методом построения дерева принятия решений C4.5 [35]. Для оценки качества предсказания принадлежности образца к той или иной группе использовали кросс-валидацию (leave-p-out cross-validation) с пятью разбиениями.

Для проверки гипотезы об однородности данных внутри групп образцов проведена кластеризация методом k-средних с использованием библиотеки sklearn.cluster на языке Python. Для удобного представления данных кластеризации в двумерном пространстве был использован метод главных компонент [36].

Результаты

Клинико-эпидемиологические данные. Всего в 2021–2022 гг. были прооперированы 1282 пациента с цитологическим заключением Bethesda IV. Распределение больных в зависимости от гистологического диагноза представлено в табл. 1.

Риск злокачественности при заключении Bethesda IV за 2 года составил в среднем 25,4 %. За это время диагноз ФРШЖ был установлен впервые у 36 пациентов (2 мужчин и 34 женщины); медиана возраста больных составила 54 года (42,25–66,75 года); самому младшему пациенту было 19 лет, самому старшему — 81 год. Медиана наибольшего диаметра опухолевого узла оказалась равной 1,75 см (1,2–2,4 см), наименьший диаметр узла — 0,5 см, наибольший — 3,3 см. Стадия T1aN0M0 выявлена у 23 пациентов, T2N0M0 — у 13.

За 2012–2022 гг. в Челябинском окружном онкологическом диспансере было выявлено еще 13 случаев ФРШЖ. Таким образом, заболеваемость ФРШЖ в Челябинской области составила 0,68 новых случая на 100 тыс. населения в год.

Результаты морфологического исследования. Из 36 случаев ФРШЖ на пересмотр были отправлены 22 доступных в архиве гистологических препарата (табл. 2).

Таблица 1. Распределение прооперированных пациентов с опухолями щитовидной железы (ЩЖ) и цитологическим заключением Bethesda IV в зависимости от гистологического диагноза

Table 1. Distribution of the operated patients with thyroid tumors and cytological Bethesda IV class depending on histological diagnosis

Диагноз Diagnosis	2021 г., абс. (%) 2021, abs. (%)	2022 г., абс. (%) 2022, abs. (%)
Доброкачественные новообразования: Benign neoplasms:		
коллоидный узел colloid nodule	37 (8,0)	40 (8,2)
фолликулярная аденома follicular adenoma	318 (67,9)	343 (70,4)
онкоцитарная аденома oncocyctic adenoma	82 (17,5)	63 (13,0)
фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала follicular tumor of uncertain malignant potential	15 (3,2)	20 (4,1)
неинвазивная фолликулярная неоплазма с папилляроподобными ядерными изменениями noninvasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features	16 (3,4)	21 (4,3)
<i>всего</i> <i>total</i>	<i>468 (71,5)</i>	<i>487 (77,6)</i>
Злокачественные новообразования: Malignant neoplasms:		
папиллярный рак papillary carcinoma	147 (22,4)	118 (18,8)
медуллярный рак medullary carcinoma	7 (1,1)	2 (0,3)
онкоцитарный (гюртлеклеточный) рак oncocyctic (Hurthle cell) carcinoma	9 (1,4)	5 (0,8)
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	1 (0,2)	0
анапластический рак anaplastic carcinoma	1 (0,2)	2 (0,3)
фолликулярный рак follicular carcinoma	22 (3,3)	14 (2,2)
<i>всего</i> <i>total</i>	<i>187 (28,5)</i>	<i>141 (22,4)</i>

Единодушное согласие всех трех морфологов относительно диагноза ФРЩЖ было получено в 8 (36,4 %) случаях. В 4 случаях специалисты установили другие формы рака, а в 10 диагнозов «рак» некоторые врачи-морфологи поставили под сомнение. Таким образом, для секвенирования были отобраны 8 образцов ФРЩЖ

Таблица 2. Расхождения морфологических диагнозов после пересмотра гистологических препаратов пациентов с фолликулярным раком щитовидной железы (ФРЩЖ)

Table 2. Differences in morphological diagnoses after re-evaluation of histological samples from patients with follicular thyroid carcinoma (FTC)

Результат пересмотра препарата Result of sample re-evaluation	Исходный диагноз Initial diagnosis	
	Минимально инвазивный ФРЩЖ (n = 20) Minimally invasive FTC (n = 20)	Широко инвазивный ФРЩЖ (n = 2) Widely invasive FTC (n = 2)
Минимально инвазив- ный фолликулярный рак Minimally invasive follicular carcinoma	8	—
Низкодифференциро- ванный рак Poorly differentiated carcinoma	—	1
Папиллярный рак, фолликулярный вариант Papillary carcinoma, follicular type	1	1
Онкоцитарный рак Oncocyctic carcinoma	1	—
Фолликулярная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом Follicular tumor of uncertain malignant potential	2	—
Онкоцитарная аденома Oncocyctic adenoma	2	—
Фолликулярная аденома Follicular adenoma	6	—

и 8 образцов ФАЩЖ (для группы сравнения) (в группе сравнения разногласий морфологов не было).

Результаты секвенирования. С целью оценки значимости отдельных микроРНК для дифференцировки ФРЩЖ и ФАЩЖ были использованы 4 метода: фильтрация по Фишеру, ReliefF Algorithm, Forward-logit и OPLS-DA. Наиболее значимые 11 микроРНК, полученные с применением каждого метода, приведены в табл. 3.

Для валидации на большей выборке с помощью ПЦР в реальном времени, были отобраны микроРНК, имеющие номер меньше 1000 и отобранные как минимум двумя методами. Таким образом, на валидацию мы выбрали miR-625, -323a, let-7a, let-7c и -574. МикроРНК-21 уже рассматривалась в одном из наших исследований [24], где показана ее ассоциация с ПРЩЖ и, в меньшей степени, с медуллярным раком ЩЖ (МРЩЖ), но не

Таблица 3. Самые значимые микроРНК для дифференцировки фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы
Table 3. The most significant microRNAs for differentiation of follicular carcinoma and follicular adenoma of the thyroid

Фильтрация по Фишеру Fischer titration		ReliefF Algorithm		Forward-logit		OPLS-DA	
Отобранные микроРНК Selected microRNAs	<i>p</i>	Отобранные микроРНК Selected microRNAs	Вес признака Predictor weight	Отобранные микроРНК Selected microRNAs	<i>p</i>	Отобранные микроРНК Selected microRNAs	VIP
miR-21	0,008374	let-7a	0,179057	miR-21	0,0112	miR-21	1,320482
let-7a	0,009803	let-7g	0,140669	let-7a	0,0126	let-7c	1,230706
miR-625	0,011832	miR-574	0,138393	miR-625	0,0144	miR-625	1,190680
miR-323a	0,012154	miR-323a	0,134487	miR-323a	0,0147	miR-323a	1,184797
miR-3173	0,015695	miR-95	0,117850	miR-3173	0,0179	let-7g	1,177794
let-7c	0,016883	miR-21	0,114970	—	—	miR-3173	1,177405
miR-574	0,020426	miR-12136	0,114719	—	—	let-7a	1,151223
miR-12136	0,023270	let-7c	0,111131	—	—	miR-3613	1,129260
miR-95	0,026256	miR-3173	0,104236	—	—	miR-1273h	1,091417
miR-331	0,030077	miR-493	0,102093	—	—	miR-10400	1,086390
let-7d	0,030513	miR-625	0,100808	—	—	miR-4717	1,058442

Примечание. Жирным шрифтом выделены микроРНК, отобранные для валидации на большей выборке. VIP — variable importance in projection, важность независимой переменной в проекции; OPLS-DA — Discriminant analysis and orthogonal projections to latent structures, дискриминантный анализ методом ортогональных частных наименьших квадратов
Note. microRNAs selected for validation in a large sample are shown in bold. VIP — variable importance in projection; OPLS-DA — orthogonal projections to latent structures—discriminant analysis

с ФРЩЖ, поэтому в данном исследовании мы не стали ее брать для более подробного изучения.

Результаты оценки уровней экспрессии отобранных методом полимеразной цепной реакции в цитологических образцах. Полимеразная цепная реакция проведена на 198 архивных цитологических образцах, которые были отобраны в ранее проведенных исследованиях (с цитологическим заключением Bethesda III–IV): 30 образцов ФРЩЖ, 24 — онкоцитарного рака ЩЖ (прежнее название Пюртле-клеточный рак), 37 — ПРЩЖ, 30 — МРЩЖ, 13 — оксифильноклеточная аденома ЩЖ, 41 — ФАЩЖ, 23 — коллоидный узел (доброкачественное образование).

Относительная экспрессия выбранных 5 микроРНК была определена в 198 образцах ЩЖ, включающих разные типы опухолей и образований (рис. 1). Оценка значимости различий в экспрессии между разными типами опухолей приведена в табл. 4.

Таким образом, установлено, что экспрессия выбранных нами микроРНК имеет связь со злокачественными опухолями ЩЖ, но не с ФРЩЖ, а с МРЩЖ (miR-625, -323a, let-7a, let-7c), ПРЩЖ (miR-625, -574, let-7a, let-7c) и онкоцитарным раком ЩЖ (let-7c). Для определения диагностического потенциала этих микроРНК была определена площадь под ROC-кривой

(ROC AUC) для дифференциальной диагностики отдельных групп (табл. 5).

Согласно данным, представленным в табл. 5, наибольшей диагностической значимостью для дифференциальной диагностики МРЩЖ обладает экспрессия miR-323a, причем данная микроРНК позволяет отличать его не только от нормальных опухолей и образований, но и от других злокачественных опухолей. Онкоцитарный рак ЩЖ и норму наилучшим образом можно дифференцировать с помощью микроРНК let-7c, ПРЩЖ — с помощью miR-574, МРЩЖ — с помощью miR-323a, как было указано выше, а также miR-625.

Далее мы попробовали классифицировать образцы по значениям уровня экспрессии выбранных микроРНК с использованием алгоритма построения дерева принятия решений (C4.5), который относится к классу логических методов. Качество предсказания оценивали с помощью кросс-валидации с 5-ю разбиениями. Сравнение результатов классификации проводили по количеству узлов дерева принятия решений (предполагалось, что чем меньше узлов в дереве, тем меньше должна быть ошибка, связанная с переобучением), а также по доле ошибок, в том числе по средней ошибке при кросс-валидации. Ошибкой считали расхождение между результатами гистологического

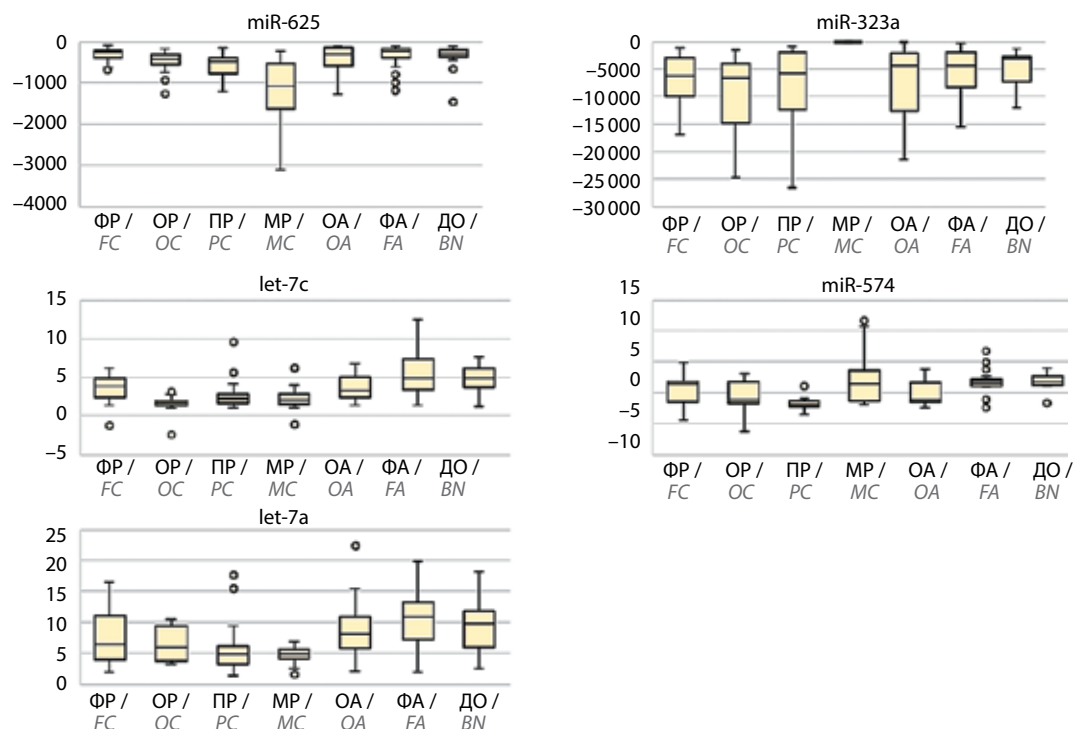


Рис. 1. Относительный уровень экспрессии 5 микроРНК в разных типах опухолей щитовидной железы. Представлены медиана, верхний и нижний квартили, диапазон без выбросов и выбросы (обозначены кружками). ФР – фолликулярный рак; ОР – онкоцитарный рак; ПР – папиллярный рак; МР – медуллярный рак; ОА – онкоцитарная аденома; ФА – фолликулярная аденома; ДО – доброкачественное образование (коллоидный узел)

Fig. 1. Relative expression levels of 5 microRNAs in different types of thyroid tissues. Median, upper and lower quartiles, range without outliers and outliers (circles) are presented. FC – follicular carcinoma; OC – oncocytic carcinoma; PC – papillary carcinoma; MC – medullary carcinoma; OA – oncocytic adenoma; FA – follicular adenoma; BN – benign neoplasm (colloid nodule)

Таблица 4. Уровень значимости при попарном сравнении экспрессии 5 микроРНК в разных типах опухолей щитовидной железы

Table 4. Significance level for pairwise comparison of expression of 5 microRNAs in different types of thyroid tumors

miR-625						
	ОР OC	ПР PC	МР MC	ОА OA	ФА FA	ДО BN
ФР FC	0,019215	0,000034	4,69E-08	0,842785	0,425234	0,712952
ОР OC		0,137882	0,000070	0,108139	0,002848	0,014822
ПР PC	—		0,000130	0,025494	0,000007	0,000220
МР MC	—	—		0,000307	4,29E-09	0,000001
ОА OA	—	—	—		0,685738	0,973727
ФА FA	—	—	—	—		0,370529
miR-323a						
ФР FC	0,448908	0,894674	1,21E-10	0,989451	0,286829	0,247060

Продолжение табл. 4

Continuation of table 4

miR-323a						
ОР OC		0,695626	1,46E-09	0,556155	0,104295	0,099085
ПР PC	—		2,67E-11	0,876962	0,275400	0,345858
МР MC	—	—		0,000002	1,41E-11	4,17E-09
ОА OA	—	—	—		0,700672	0,644737
ФА FA	—	—	—	—		0,944226
let-7a						
ФР FC	0,487669	0,081362	0,047331	0,683938	0,098765	0,390685
ОР OC		0,170586	0,254259	0,140170	0,002268	0,044410
ПР PC	—		0,807781	0,000127	8,34E-09	0,000072
МР MC	—	—		0,000007	5,31E-10	0,000024
ОА OA	—	—	—		0,041069	0,517970
ФА FA	—	—	—	—		0,134391
let-7c						
ФР FC	0,000006	0,002748	0,000556	0,801644	0,005118	0,023198
ОР OC		0,005638	0,063751	0,000626	2,97E-09	2,75E-07
ПР PC	—		0,281010	0,049018	1,96E-07	0,000022
МР C	—	—		0,015536	3,80E-08	0,000004
ОА OA	—	—	—		0,014361	0,051999
ФА FA	—	—	—	—		0,492963
miR-574						
ФР FC	0,254200	0,000012	0,176129	0,451053	0,228284	0,041663
ОР OC		0,001193	0,021082	0,886161	0,012619	0,002601
ПР PC	—		1,00E-08	0,001818	1,81E-09	9,08E-09

Окончание табл. 4

The end of table 4

miR-574						
	ОР OC	ПР PC	МР MC	ОА OA	ФА FA	ДО BN
МР MC	—	—		0,074264	0,875129	0,609027
ОА OA	—	—	—		0,059890	0,037998
ФА FA	—	—	—	—		0,269003

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые, с учетом множественных сравнений, различия ($p < 0,000476$). ФР — фолликулярный рак; ОР — онкоцитарный рак; ПР — папиллярный рак; МР — медуллярный рак; ОА — онкоцитарная аденома; ФА — фолликулярная аденома; ДО — доброкачественное образование.

Note. Significant differences taking into account multiple comparisons ($p < 0,000476$) are shown in bold. FC — follicular carcinoma; OC — oncocytic carcinoma; PC — papillary carcinoma; MC — medullary carcinoma; OA — oncocytic adenoma; FA — follicular adenoma; BN — benign neoplasm.

Таблица 5. ROC-анализ экспрессии 5 микроРНК при дифференциальной диагностике различных опухолей щитовидной железы

Table 5. ROC analysis of expression of 5 microRNAs in differential diagnosis of various thyroid tumors

МикроРНК MicroRNA	ROC AUC						
	ФР/ФА FC/FA	Рак /норма Cancer/health	ФР/норма FC/health	ОР/норма OC/health	ПР/норма PC/health	МР /норма MC/health	МР/все остальное MC/everything else
miR-625	0,525	0,729	0,517	0,709	0,779	0,897	0,861
miR-323a	0,582	0,558	0,568	0,617	0,563	0,972	0,977
let-7a	0,676	0,807	0,620	0,744	0,815	0,873	0,754
let-7c	0,691	0,806	0,654	0,926	0,812	0,856	0,706
miR-574	0,613	0,670	0,581	0,678	0,894	0,477	0,646

Примечание. ROC AUC — площадь под ROC-кривой; ФР — фолликулярный рак; ОР — онкоцитарный рак; ПР — папиллярный рак; МР — медуллярный рак; ФА — фолликулярная аденома. Норма = ФА + ДО; рак = ФР + ОР + ПР + МР. Жирным шрифтом выделены значения ROC AUC $> 0,85$.

Note. ROC AUC — area under the ROC curve; FC — follicular carcinoma; OC — oncocytic carcinoma; PC — papillary carcinoma; MC — medullary carcinoma; FA — follicular adenoma. Health = FA + BN; cancer = FC + OC + PC + MC. ROC AUC values $> 0,85$ are shown in bold.

анализа для данного узла и классификатора. Результаты классификации разных типов опухолей с помощью 5 выбранных нами микроРНК и алгоритма построения дерева принятия решений C4.5 представлены на рис. 2.

Согласно данным, представленным на рис. 2, дифференциация ФАЩЖ и ФРЩЖ с помощью выбранных нами микроРНК дают высокий уровень ошибок (21 %, при кросс-валидации — 35 %), а наименьший процент ошибок (и самое простое дерево) наблюдается при МРЩЖ, который можно с высокой точностью отличить не только от доброкачественной опухоли, но и от других типов опухолей, включая злокачественные новообразования (процент ошибок — 2 %, при кросс-валидации — 3 %). Также относительно точно можно дифференцировать ПРЩЖ и доброкачествен-

ную опухоль (процент ошибок — 5 %, при кросс-валидации — 12 %).

С учетом неудовлетворительных результатов поиска информативного дооперационного маркера ФРЩЖ дополнительно был проведен кластерный анализ данных секвенирования методом k-средних (рис. 3). Кластерный анализ подразумевает разбиение выборки так, чтобы похожие образцы попали в одну и ту же группу, а образцы из разных групп существенно различались — в нашем случае по профилю содержания микроРНК, выявленному с помощью секвенирования.

Проверка однородности данных с помощью кластерного анализа показала, что на молекулярном уровне происходит четкое деление исследованных нами 16 образцов (ФРЩЖ и ФАЩЖ) на 2 группы. Первый

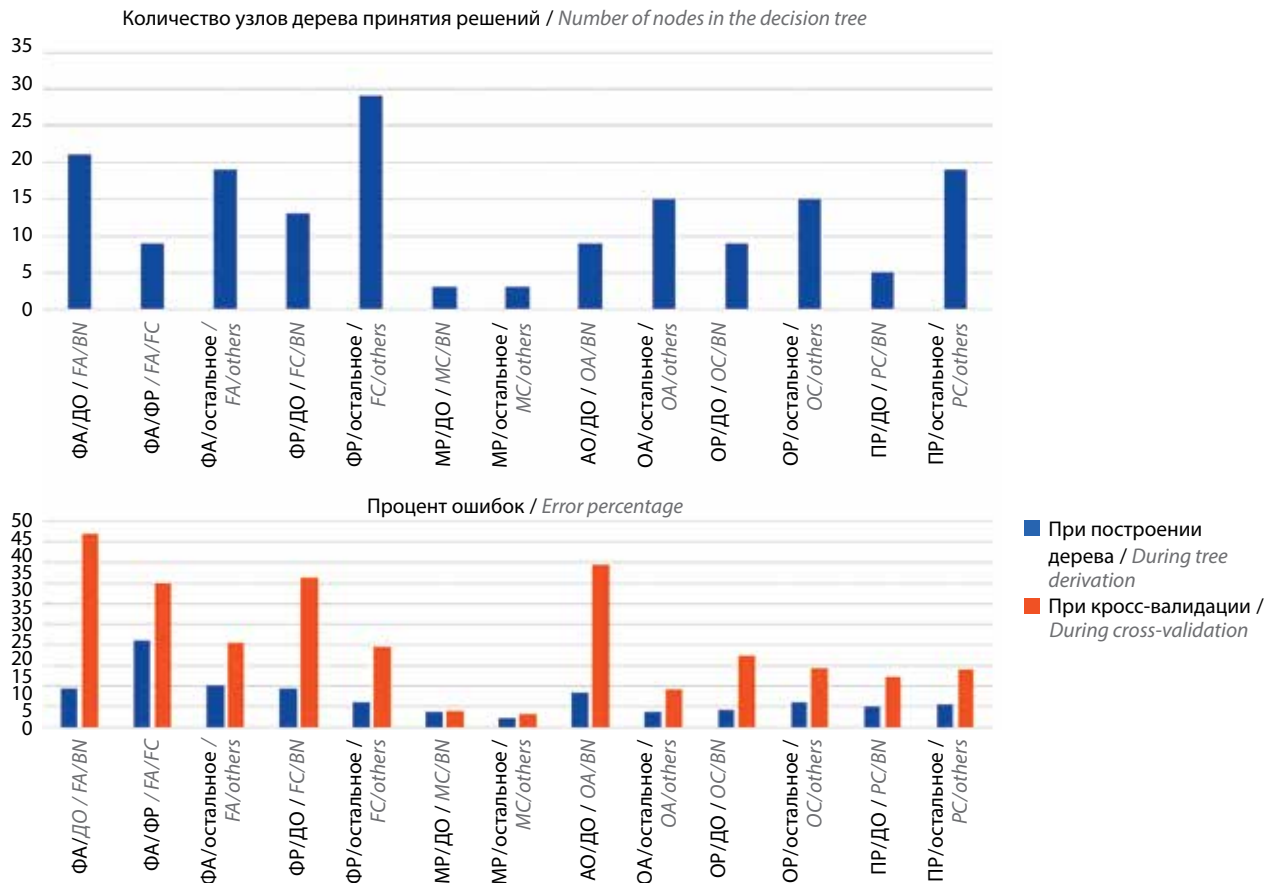


Рис. 2. Сравнение результатов классификации разных типов опухолей щитовидной железы с помощью 5 выбранных нами микроРНК и алгоритма построения дерева принятия решений C4.5. ФР – фолликулярный рак; ОР – онкоцитарный рак; ПР – папиллярный рак; МР – медуллярный рак; ОА – онкоцитарная аденома; ФА – фолликулярная аденома; ДО – доброкачественное образование

Fig. 2. Comparison of the results of classification of various types of thyroid tumors using the 5 selected microRNAs and decision tree derivation algorithm C4.5. FC – follicular carcinoma; OC – oncocytic carcinoma; PC – papillary carcinoma; MC – medullary carcinoma; OA – oncocytic adenoma; FA – follicular adenoma

кластер содержал 4 образца ФРЩЖ и 3 образца ФАЩЖ, второй кластер – 4 образца ФРЩЖ и 5 образцов ФАЩЖ. Таким образом, на уровне содержания микроРНК кластерный анализ позволил выявить 2 однородные группы опухолей, которые по гистологическим заключениям были классифицированы иначе.

Обсуждение

Частота встречаемости рака в группе Bethesda IV в нашем исследовании составила 25,4 %, что согласуется с данными литературы (26,1 % по данным мета-анализа 2012 г. [1]). С учетом общей заболеваемости раком ЩЖ в Челябинской области (по данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 8,9 случая в год на 100 тыс. населения) ФРЩЖ является довольно редким заболеванием и составляет, по нашим данным, 7,6 % от общего количества прооперированных больных

со злокачественными новообразованиями. Низкая прогностическая точность цитологической категории Bethesda IV (фолликулярная неоплазия) в отношении рака ЩЖ, вероятно, связана с тем, что данный метод исследования не может дифференцировать ФРЩЖ, поскольку такой морфологический диагноз основан на оценке сосудистой инвазии и/или инвазии опухоли в капсулу узла, а это недоступно при помощи цитологического метода [37]. Следует понимать, что у пациентов с узлами в ЩЖ Bethesda IV злокачественные опухоли могут быть представлены ФРЩЖ, фолликулярным вариантом ПРЩЖ, фолликулярными неоплазиями с низким риском злокачественности, в том числе неинвазивной фолликулярной неоплазмой с папиллярноподобными ядерными изменениями ЩЖ (NIFTP). По нашим данным, доля ФРЩЖ в группе пациентов с Bethesda IV составила лишь 11 % (36 из 328 больных раком ЩЖ), основной же тип рака в этой группе – ПРЩЖ (265 (80,8 %) пациентов). Подобная статистика приводится во многих работах, авторы

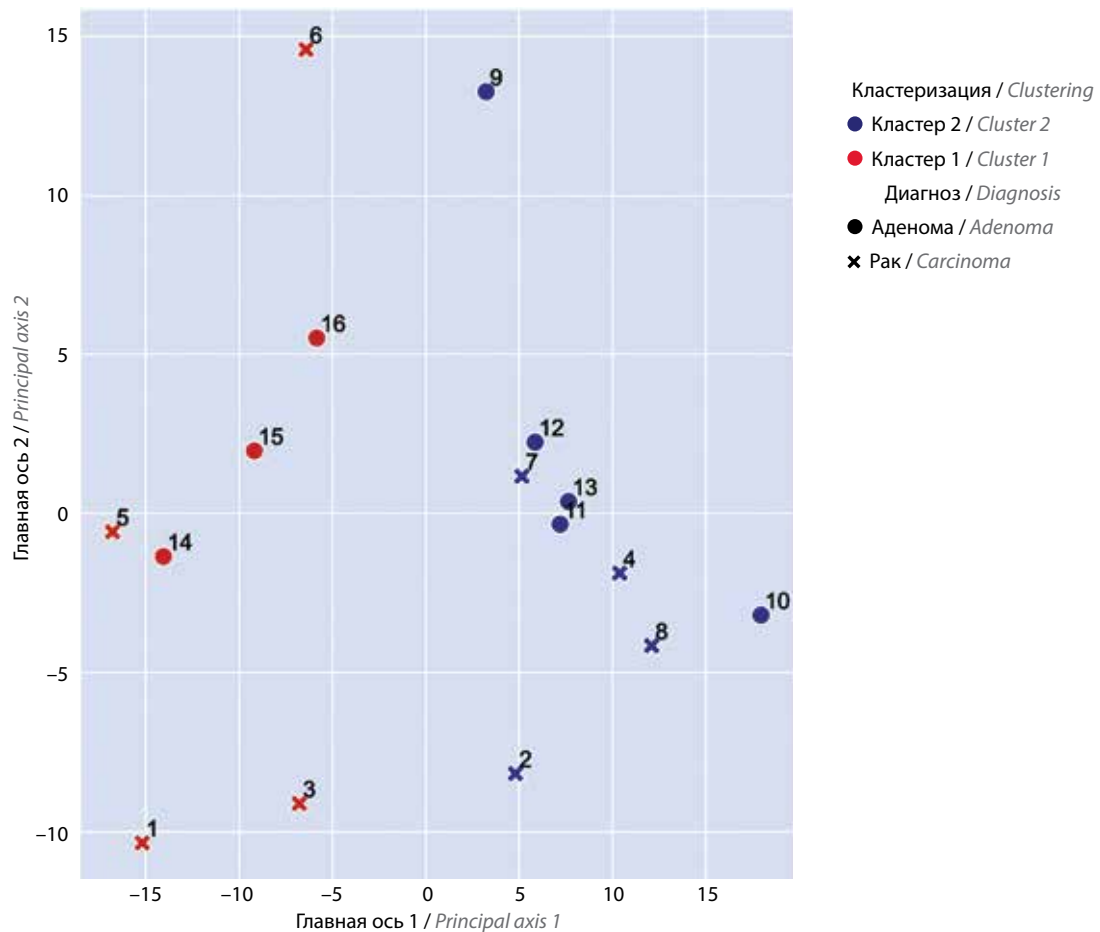


Рис. 3. Результат кластеризации образцов, полученный методом *k*-средних. В качестве осей использованы первые 2 главные компоненты, полученные методом главных компонент

Fig. 3. Result of sample clustering obtained using the *k*-means method. The axes are the first 2 principal components obtained using the principal component analysis

которых связывают данную особенность с частой встречаемостью фолликулярного гистотипа ПРЩЖ [9, 38].

Послеоперационная диагностика ФРЩЖ также может представлять определенные трудности. Известно, что установление диагноза ФРЩЖ нередко является для морфологов непростой задачей, что освещено в обзоре J. Rosai и соавт. [39]. Авторы перечисляют многочисленные морфологические сложности, такие как выбухание опухоли через капсулу ЩЖ, имитирующее капсулярную инвазию, опухолевую контаминацию, имитирующую сосудистую инвазию, и др. Разногласия морфологов при пересмотре случаев ФРЩЖ — также не редкость. Так, в одном исследовании оценивалась точность гистологического заключения 5 врачей-морфологов из разных клиник. Специалисты анализировали данные 41 прооперированного пациента. Согласие 5 патологов в постановке диагноза ФРЩЖ после пересмотра всех препаратов было достигнуто только в 13 (!) случаях, а разногласия наблюдались в 11, 28, 35, 41 и 69 % случаев соответственно [40]. В другом исследовании при пересмотре 66 образцов ФРЩЖ 3 морфо-

логами консенсус в отношении диагноза был достигнут лишь в 19 (29 %) случаях, а в 18 (27 %) первоначальный диагноз «рак» был снят [41].

Перед секвенированием мы пересмотрели гистологические препараты вместе со специалистами экспертного уровня. В 10 (45,5 %) из 22 случаев диагноз «рак ЩЖ» не подтвердился, диагноз ФРЩЖ единодушно был установлен лишь в 8 (36,4 %) случаях (эти образцы были направлены на секвенирование).

С учетом того, что морфологические различия ФРЩЖ и ФАЩЖ трудноуловимы, ожидания получить какие-то принципиальные различия и на молекулярном уровне были также невелики. После секвенирования 16 гистологических образцов (8 — ФРЩЖ и 8 — ФАЩЖ) выявлены 5 микроРНК (miR-323a, -625, -74, let-7a, let-7c), по которым эти группы различались в наибольшей степени. Однако при проверке на большей выборке с помощью ПЦР относительная экспрессия ни одной из этих микроРНК не смогла с высокой точностью дифференцировать ФРЩЖ и ФАЩЖ. При этом различия для других типов рака ЩЖ мы

получили. Так, при МРЩЖ относительный уровень экспрессии miR-323a оказался практически на 2 порядка выше по сравнению с этим показателем при других опухолях. По сравнению с доброкачественными опухолями при онкоцитарном раке ЩЖ, ПРЩЖ и МРЩЖ в большей степени снижена экспрессия miR-625, при ПРЩЖ — miR-574. Уровень экспрессии 2 микроРНК — let-7a и let-7c — также был ниже в злокачественных опухолях по сравнению с доброкачественными образованиями и ФАЩЖ: в меньшей степени при ФРЩЖ (let-7a — в 1,6 раза, let-7c — в 1,3 раза). При ПРЩЖ уровень экспрессии этих микроРНК уменьшался относительно нормы в 2 раза, при онкоцитарном раке ЩЖ let-7c — в 2,9 раза. Таким образом, все микроРНК, которые мы выбрали по результатам секвенирования, связаны с онкологическим процессом, но ни одна не проявила специфичность для ФРЩЖ.

В ходе работы мы соотносили: 1) постулат, что окончательное деление на ФРЩЖ и ФАЩЖ осуществляется на основании послеоперационного гистологического исследования; 2) гипотезу о том, что решающее значение в развитии ФРЩЖ имеет экспрессия различных микроРНК. Результаты такого соотношения могут быть такими: вариант А — первое и второе верно; вариант Б — первое верно, второе нет; вариант В — первое неверно, второе верно; вариант Г — первое и второе неверны. Для решения поставленной задачи мы применили кластерный анализ — многомерную статистическую процедуру, способную упорядочить объекты в сравнительно однородные группы, которая относится к широкому классу задач «обучения без учителя». Исходя из поставленной задачи, варианты Б и Г не могут привести к формированию 2 кластеров. При варианте А должны сформироваться 2 кластера, в один из

которых попадет ФРЩЖ, а в другой — ФАЩЖ. Мы же получили вариант В, когда сформировались 2 кластера, независимых от гистологического деления. Таким образом, на уровне содержания микроРНК фолликулярные опухоли могут разделяться на группы, отличные от тех, что получаются с помощью морфологического исследования, но клиническое значение такого деления в рамках исследованных критериев представляется неопределенным и, вероятно, сомнительным.

Заключение

Выбор стратегии лечения при опухолях ЩЖ как в цитопатологии, так и в гистопатологии зачастую основывается на балансе вероятностей. К принятию решения о назначении операции у пациентов с цитологическим заключением «фолликулярная неоплазия», а также о послеоперационном ведении больных с гистологическими заключениями ФРЩЖ или «фолликулярная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом» необходимо подходить персонализированно. Практикующие врачи, занимающиеся хирургическим лечением опухолей ЩЖ, хорошо об этом знают. Морфологические критерии и клинические рекомендации обновляются регулярно, а пациенты с названными послеоперационными диагнозами зачастую получают противоположные рекомендации и прогнозы от различных специалистов. В настоящее время с уверенностью можно утверждать лишь то, что проблема как дооперационной, так зачастую и послеоперационной диагностики ФРЩЖ остается открытой и требует принятия более точных решений. Одним из них, несомненно, является продолжение поиска специфических молекулярно-генетических маркеров или (в большей степени) их пока не установленных сочетаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W.C. et al. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 2012;56(4):333–9. DOI: 10.1159/000339959
2. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341–6. DOI: 10.1089/thy.2017.0500
3. Schneider D.F., Cherney Stafford L.M., Brys N. et al. Gauging the extent of thyroidectomy for indeterminate thyroid nodules: an oncologic perspective. *Endocr Pract* 2017;23(4):442–50. DOI: 10.4158/EP161540.OR
4. Stewardson P., Eszlinger M., Paschke R. Diagnosis of endocrine disease: usefulness of genetic testing of fine-needle aspirations for diagnosis of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2022;187(3):R41–52. DOI: 10.1530/EJE-21-1293
5. Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg* 2020;271(3):e21–93. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003580
6. Silaghi C.A., Lozovanu V., Georgescu C.E. et al. Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA panels versus previous molecular tests in the preoperative diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:649522. DOI: 10.3389/fendo.2021.649522
7. Wang M.M., Beckett K., Douek M. et al. Diagnostic value of molecular testing in sonographically suspicious thyroid nodules. *J Endocr Soc* 2020;4(9):bvaa081. DOI: 10.1210/endo/bvaa081
8. Azizi G., Keller J.M., Mayo M.L. et al. Shear wave elastography and Afirma™ gene expression classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a comparison study. *Endocrine* 2018;59(3):573–84. DOI: 10.1007/s12020-017-1509-9
9. Patel K.N., Angell T.E., Babiarz J. et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. *JAMA Surg* 2018;153(9):817–24. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.1153
10. Титов С.Е., Лукьянов С.А., Козорезова Е.С. и др. Валидация дооперационной диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы с помощью молекулярного классификатора. *Вопросы онкологии* 2022;68(6):741–51. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-741-751
Titov S.E., Lukyanov S.A., Kozorezova E.S. et al. Validation

- of preoperative diagnosis of malignant thyroid tumors using a molecular classifier. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2022;68(6):741–51. (In Russ.).
DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-741-751
11. Xing M., Liu R., Liu X. et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2718–26. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5094
 12. Xing M. Clinical utility of RAS mutations in thyroid cancer: a blurred picture now emerging clearer. *BMC Med* 2016;14:12. DOI: 10.1186/s12916-016-0559-9
 13. Song Y.S., Park Y.J. Genomic characterization of differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(1):1–10. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.1.1
 14. De Martino M., Esposito F., Capone M. et al. Noncoding RNAs in thyroid-follicular-cell-derived carcinomas. *Cancers (Basel)* 2022;14(13):3079. DOI: 10.3390/cancers14133079
 15. Macfarlane L.A., Murphy P.R. MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer. *Curr Genomics* 2010;11(7):537–61. DOI: 10.2174/138920210793175895
 16. Santiago K., Chen Wongworawat Y., Khan S. Differential microRNA-signatures in thyroid cancer subtypes. *J Oncol* 2020;2020:2052396. DOI: 10.1155/2020/2052396
 17. Wojtas B., Ferraz C., Stokowy T. et al. Differential miRNA expression defines migration and reduced apoptosis in follicular thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol* 2014;388(1–2):1–9. DOI: 10.1016/j.mce.2014.02.011
 18. Stokowy T., Wojtaś B., Fajarewicz K. et al. miRNAs with the potential to distinguish follicular thyroid carcinomas from benign follicular thyroid tumors: results of a meta-analysis. *Horm Metab Res* 2014;46(3):171–80. DOI: 10.1055/s-0033-1363264
 19. Weber F., Teresi R.E., Broelsch C.E. et al. A limited set of human microRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3584–91. DOI: 10.1210/jc.2006-0693
 20. Dom G., Frank S., Floor S. et al. Thyroid follicular adenomas and carcinomas: molecular profiling provides evidence for a continuous evolution. *Oncotarget* 2017;9(12):10343–59. DOI: 10.18632/oncotarget.23130
 21. Titov S., Demenkov P.S., Lukyanov S.A. et al. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol* 2020;73(11):722–7. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206445
 22. Titov S.E., Kozorezova E.S., Demenkov P.S. et al. Preoperative typing of thyroid and parathyroid tumors with a combined molecular classifier. *Cancers* 2021;13(2):237. DOI: 10.3390/cancers13020237
 23. Andrews S. FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data. Available at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
 24. Titov S.E., Ivanov M.K., Karpinskaya E.V. et al. miRNA profiling, detection of BRAF V600E mutation and RET-PTC1 translocation in patients from Novosibirsk oblast (Russia) with different types of thyroid tumors. *BMC Cancer* 2016;16:201. DOI: 10.1186/s12885-016-2240-2
 25. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J. et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2005;33(20):e179. DOI: 10.1093/nar/gni178
 26. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_t$ method. *Methods* 2001;25(4):402–8. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
 27. Mercaldo N.D., Lau K.F., Zhou X.H. Confidence intervals for predictive values with an emphasis to case-control studies. *Stat Med* 2007;26(20):2170–83. DOI: 10.1002/sim.2677
 28. Pérez-Ortiz M., Torres-Jiménez M., Gutiérrez P.A. et al. Fisher score-based feature selection for ordinal classification: a social survey on subjective well-being. In: *Hybrid Artificial Intelligent Systems*. Ed. by F. Martínez-Álvarez, A. Troncoso, H. Quintán, E. Corchado. HAIS 2016. Lecture Notes in Computer Science. Vol. 9648. Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-319-32034-2_50
 29. Kononenko I., Šimec E., Robnik-Sikonja M. Overcoming the myopia of inductive learning algorithms with RELIEFF. *Applied Intelligence* 1997;7(1):39–55. DOI: 10.1023/A:1008280620621
 30. Li J., Cheng K., Wang S. et al. Feature selection. *ACM Computing Surveys* 2017;50(6):1–45. DOI: 10.1145/3136625
 31. Bylesjö M., Rantalainen M., Cloarec O. et al. OPLS discriminant analysis: combining the strengths of PLS-DA and SIMCA classification. *J Chemometrics* 2006;20(8–10):341–51. DOI: 10.1002/cem.1006
 32. Thevenot E., Roux A., Xu Y. et al. Analysis of the human adult urinary metabolome variations with age, body mass index, and gender by implementing a comprehensive workflow for univariate and OPLS statistical analyses. *J Proteome Res* 2015;14(8):3322–35. DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00354
 33. Tenenhaus M. *La régression PLS*. Paris, Editions Technip, 1998.
 34. Ricco R. TANAGRA: a free software for research and academic purposes. *Proceedings of EGC'2005, RNTI-E-3*. (In French). Available at: https://www.researchgate.net/publication/220786300_TANAGRA_un_logiciel_gratuit_pour_l'enseignement_et_la_recherche
 35. Quinlan J.R. *C4.5: programs for machine learning*. San Francisco: Morgan Kaufmann Publishers Inc; 1993.
 36. Зиновьев А.Ю. Визуализация многомерных данных. Красноярск: Издательство КГТУ, 2000.
 37. Zinoviev A.Yu. Visualization of multidimensional data. Krasnoyarsk, KSTU Publishing House, 2000. (In Russ.).
 38. McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist* 2011;16(5):585–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0405
 39. Valderrabano P., Leon M.E., Centeno B.A. et al. Institutional prevalence of malignancy of indeterminate thyroid cytology is necessary but insufficient to accurately interpret molecular marker tests. *Eur J Endocrinol* 2016;174(5):621–9. DOI: 10.1530/EJE-15-1163
 40. Rosai J., Kuhn E., Carcangiu M.L. Pitfalls in thyroid tumour pathology. *Histopathology* 2006;49:107–20. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02451.x
 41. Franc B., de la Salmonière P., Lange F. et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2003;34(11):1092–100. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00403-9
 42. Cipriani N.A., Nagar S., Kaplan S.P. et al. Follicular thyroid carcinoma: how have histologic diagnoses changed in the last half-century and what are the prognostic implications? *Thyroid* 2015;25(11):1209–16. DOI: 10.1089/thy.2015.0297

Вклад авторов

С.Е. Титов: разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.А. Лукьянов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор клинических данных, получение данных для анализа, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.В. Сергийко: разработка концепции и дизайна исследования, техническая и административная поддержка, руководство исследованием;

Е.С. Козорезова, Т.Е. Ильина: разработка концепции и дизайна исследования, валидация диагноза, получение данных для анализа;

Ю.А. Веряскина: получение данных для анализа, проверка подлинности данных;

С.Л. Воробьев: валидация диагноза, получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contribution

S.E. Titov: development of the concept and design of the study, obtaining data for analysis, interpretation of data, review of publications on the topic of the article, article writing;

S.A. Lukyanov: development of the concept and design of the study, collection of clinical data, obtaining data for analysis, interpretation of data, review of publications on the topic of the article, article writing;

S.V. Sergiyko: development of the research concept and design, technical and administrative support, research management;

E.S. Kozorezova, T.E. Ilyina: development of the concept and design of the study, validation of the diagnosis, obtaining data for analysis;

Yu.A. Veryaskina: obtaining data for analysis, verifying the authenticity of data;

S.L. Vorobyov: validation of the diagnosis, obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Е. Титов / S.E. Titov: <https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

С.А. Лукьянов / S.A. Lukyanov: <https://orcid.org/0000-0001-5559-9872>

С.В. Сергийко / S.V. Sergiyko: <https://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

Ю.А. Веряскина / Yu.A. Veryaskina: <https://orcid.org/0000-0002-3799-9407>

Т.Е. Ильина / T.E. Ilyina: <https://orcid.org/0000-0003-4186-8108>

Е.С. Козорезова / E.S. Kozorezova: <https://orcid.org/0000-0002-3659-7510>

С.Л. Воробьев / S.L. Vorobyov: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания (Единая государственная информационная система учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения, № 121040100268-9) и за счет гранта Российского научного фонда (грант № 20-14-00074-П).

Funding. The research was carried out within the framework of the state task (Unified State information system for accounting of research, development and technological works for civil purposes, No. 121040100268-9) and at the expense of a grant from the Russian Science Foundation (grant No. 20-14-00074-P).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 3 от 18.04.2019).

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 South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 17.08.2023. **Принята к публикации:** 11.11.2023.

Article submitted: 17.08.2023. **Accepted for publication:** 11.11.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-24-31>

Метод стресс-протекции при хирургическом лечении больных раком области головы и шеи

Д.Н. Васильев¹, Д.Е. Кульбакин^{1, 2}, Е.Л. Чойнзонов^{1, 2}, С.В. Авдеев¹, Д.Ю. Азовская¹, А.А. Ли¹, Н.М. Хавкин¹

¹ Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

² ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники»; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 40

Контакты: Данил Николаевич Васильев anest.dara@gmail.com

Введение. Хирургический этап — важнейший компонент комбинированного метода лечения онкологических больных, однако он сопряжен с развитием ряда осложнений, вызванных стрессом. В связи с этим современная концепция анестезиологического пособия должна также быть нацелена на защиту организма от хирургического стресса, что требует поиска и разработки новых щадящих методов анестезии.

Цель — представить обзор современных методов стресс-протекции в анестезии, а также рассмотреть роль даларгина в связи с проведением предварительной углеводной нагрузки как компонента защиты от стресса в онкологической хирургии.

Материалы и методы. С использованием поисковых систем PubMed и eLIBRARY проведен обзор 147 научных трудов, опубликованных в последние 30 лет и содержащих доказательные экспериментальные и клинические сведения по применению даларгина в медицинской практике.

Результаты. Представлен систематический обзор методов стресс-протекции в анестезиологии. Показана роль даларгина в анестезиологической практике при проведении хирургического лечения у онкологических больных, в том числе при выполнении отсроченных реконструкций.

Заключение. Применение даларгина при использовании анестезиологического пособия у онкологических больных в сочетании с углеводной нагрузкой является обоснованным и требует дальнейшего подробного изучения. Способность стимулировать эндогенные опиоидные рецепторы и модулировать восприятие боли, а также органопротективные, противовоспалительные свойства и благоприятный профиль безопасности этого препарата делают его важным компонентом анестезии при хирургическом лечении пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: даларгин, мультимодальная анестезия, стресс-протекция, органопротекция, иммунитет, периоперационный период

Для цитирования: Васильев Д.Н., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л. и др. Метод стресс-протекции при хирургическом лечении больных раком области головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):24–31. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-24-31>

Stress protection method for surgical treatment of patients with head and neck cancer

D.N. Vasiliev¹, D.E. Kulbakin^{1, 2}, E.L. Choyazonov^{1, 2}, S.V. Avdeev¹, D. Yu. Azovskaya¹, A.A. Lee¹, N.M. Khavkin¹

¹ Scientific Research Institute of Oncology — branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Cooperative Lane, Tomsk 634009, Russia;

² Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; 40 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Danil Nikolaevich Vasiliev anest.dara@gmail.com

Introduction. The surgical stage of treatment is the most important component of the combined method of treatment in cancer patients. However, it is associated with the development of a number of complications caused by stress. In this regard, the modern concept of anesthesiological manual should also be aimed at protecting the body from surgical stress, which requires the search and development of new gentle methods of anesthesia.

Aim. To provide an overview of modern stress protection methods in anesthesia and consider the role of dalargin with carbohydrate loading as a component of stress protection in oncological surgery.

Materials and methods. Using the electronic resources of the PubMed and eLibrary search engines, a literary review of 147 scientific papers over the past 30 years has been conducted, which contain an evidence-based experimental and clinical base on the use of dalargin in medical practice.

Results. A systematic review of stress protection methods in anesthesiology is presented. The role of dalargin in anesthesiological practice during surgical treatment in cancer patients, including when performing delayed reconstructions, is shown.

Conclusion. The use of dalargin in combination with carbohydrate loading in cancer patients is justified and requires further detailed study. The ability to stimulate endogenous opioid receptors and modulate pain perception, its organoprotective and anti-inflammatory properties, as well as a favorable safety profile make dalargin a valuable addition to the tools for anesthesia in oncology.

Keywords: dalargin, multimodal anesthesia, stress protection, organoprotection, immunity, perioperative period

For citation: Vasiliev D.N., Kulbakin D.E., Choyzonov E.L. et al. Stress protection method for surgical treatment of patients with head and neck cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(3):24–31. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-24-31>

Введение

В настоящее время общепринятым стандартом лечения злокачественных опухолей области головы и шеи является комбинированный подход, который включает оперативное вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию в различной последовательности [21]. Тем не менее любой из видов лечения сам по себе является агрессивным фактором и приводит к развитию различных осложнений [2]. В связи с этим задачей врача-анестезиолога при выполнении хирургического этапа является защита организма пациента от воздействия нежелательных эффектов ранее проведенной терапии и операционной травмы посредством многокомпонентной сбалансированной анестезии.

Лекарственные средства, входящие в состав анестезиологических пособий, помогают решить данную задачу. Тем не менее до сих пор ведется поиск препаратов — компонентов общей анестезии, которые одновременно и малотоксичны, и способны обеспечить надежную защиту больного во время длительного оперативного вмешательства при опухолях головы и шеи. С этой позиции перспективным становится использование синтетического регуляторного пептида даларгина, который оказывает неспецифическое защитное действие на организм путем регулирования механизмов, повышающих устойчивость к стрессу.

Цель исследования — представить обзор современных методов стресс-протекции в анестезии, а также рассмотреть роль даларгина с проведением предварительной углеводной нагрузки как компонента защиты от стресс-реакции при хирургическом лечении онкологических больных.

Материалы и методы

С использованием поисковых систем PubMed и eLIBRARY проведен обзор 147 научных трудов, опубликованных в последние 30 лет и содержащих доказательные экспериментальные и клинические сведения по применению даларгина в медицинской практике.

Влияние оперативного вмешательства на онкологические результаты лечения

Хирургический этап лечения является важнейшим компонентом комбинированной терапии пациентов с опухолями головы и шеи, однако само оперативное вмешательство вызывает стресс-реакцию, проявляющуюся метаболическими сдвигами, активацией гемостаза, газообмена и гиперкатаболизма [2]. Данные изменения гомеостаза при чрезмерной выраженности и угнетении механизмов ауторегуляции могут стать самостоятельными патогенетическими механизмами,отягощающими течение периоперационного периода.

Следует отметить, что отдаленные результаты оперативного лечения местно-распространенных злокачественных новообразований не всегда являются удовлетворительными в связи с невозможностью достижения функциональных и косметических результатов посредством одного этапа хирургического вмешательства. Вследствие этого требуются отсроченные реконструкции для достижения более высокого качества жизни пациентов [3]. Проведение подобных реконструкций сопряжено с дополнительной травматизацией и риском послеоперационных осложнений. С учетом сложной клинической ситуации этих больных, обусловленной интенсивным болевым синдромом из-за наличия остеомиелита на опилах, развившегося остеорадионекроза, хронического мукозита и дефицита мягких тканей, необходимы тщательное планирование предоперационной подготовки и разработка новых органопротективных анестезиологических методик [4, 5]. Ожидается, что подобный подход позволит уменьшить пребывание пациента в палате интенсивной терапии, будет способствовать более раннему началу периода реабилитации, снизит риск послеоперационных осложнений, что даст возможность своевременно спланировать адъювантный курс лечения (при необходимости). Отсроченная адъювантная лучевая/химиотерапия, обусловленная задержками в послеоперационном восстановлении, оказывает пагубное влияние на прогноз [4]. Кроме того, клинические исследования подтвердили, что хирургическое

вмешательство может быть одним из факторов риска возникновения отдаленных и регионарных метастазов при сниженной реактивности иммунитета пациента [6]. В свою очередь, метастазирование опухолей, по некоторым данным, является причиной летальных исходов в 90 % случаев [7].

Компоненты анестезии при выполнении хирургических операций за счет возможного влияния на иммуносупрессию, воспалительную реакцию и ангиогенез способны повышать риск развития рецидивов злокачественных новообразований [8].

Лечение рецидива заболевания после хирургического этапа является сложной задачей. Варианты терапии включают удаление рецидивной опухоли, проведение лучевой терапии, химиотерапии, комбинацию этих методов или паллиативную помощь. Большинство специалистов по опухолям головы и шеи сходятся во мнении, что хирургическое вмешательство обеспечивает наилучшие шансы на долгосрочный контроль за заболеванием и возможное излечение пациентов с резектабельными рецидивирующими видами рака [9]. Однако последующая реконструкция сопряжена с рядом технических трудностей, обусловленных предыдущим лечением, наличием множественной сопутствующей патологии, послеоперационной инфекции и неудовлетворительным общим состоянием больных [10]. Это также диктует необходимость разработки комплексного междисциплинарного подхода по ведению данной группы пациентов.

В периоперационный период высок риск развития местных и регионарных рецидивов [11]. Это связано с тем, что иммунитет, который является первым барьером в борьбе против раковых клеток, в данный период находится в состоянии подавленности. Депрессия иммунитета развивается с момента начала анестезиологического пособия, сопровождает все время операции, а также несколько часов после ее выполнения. При этом тяжесть иммуносупрессии зависит от степени травматизма, вызванного хирургическим вмешательством, его длительности [12] и выбранной методики анестезиологического пособия.

Иммуносупрессия развивается из-за негативного влияния нейроэндокринных и воспалительных компонентов стресс-реакции, а также в связи с отрицательным воздействием некоторых препаратов, используемых в ходе анестезии и послеоперационной аналгезии. Боль как мощный стрессовый фактор является важным звеном в развитии иммуносупрессии. Это подчеркивает значимость адекватного обезболивания в онкологии. Острая боль подавляет активность естественных киллеров (natural killer, NK), что может способствовать прогрессии опухолевого процесса [13]. Периоперационное повышение биомаркеров стресса, включая адреналин и норадреналин, также считается фактором, благоприятствующим прогрессированию злокаче-

ственных новообразований [14]. Полагают, что это связано с взаимодействием катехоламинов с β -адренорецепторами раковых клеток. Катехоламины также могут увеличивать продукцию фактора роста эндотелия сосудов и влиять на миграцию различных типов опухолевых клеток.

Во время операции любая рана подвергается бактериальной контаминации, и велика вероятность развития воспалительной реакции, как местной, так и системной, которая зависит от иммунного статуса пациента. Однако критический период, в котором возникает риск инфекции, ограничен интраоперационным этапом и несколькими часами после операции [15]. В данный период отмечается существенное снижение продукции противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-2, интерлейкина-10 и интерферона γ , которые играют большую роль в клеточном иммунитете. Количество циркулирующих NK-клеток, цитотоксичных Т-лимфоцитов и клеток Т-хелперов также уменьшается. Увеличение количества провоспалительных цитокинов (главным образом интерлейкина-6 и интерлейкина-8) и простагландинов способствует развитию и прогрессированию злокачественных опухолей путем иммуносупрессии, формированию резистентности к апоптозу и активации ангиогенеза. Считается, что описанные выше реакции приводят к глубокой супрессии цитотоксической активности [16].

Иммуносупрессия также может отягощаться проведенной ранее химиолучевой терапией [17] и нутритивной недостаточностью, которая характерна для пациентов с опухолями головы и шеи [18].

Влияние анестезии на онкологические результаты лечения

Анестезия, так же как и оперативное вмешательство, потенциально способна повлиять на развитие локальных и отдаленных метастазов несколькими способами [8]. Во-первых, воздействие препаратов — компонентов анестезиологического пособия — может привести к изменениям в иммунной системе, таким как снижение активности NK-клеток, и негативно повлиять на способность организма распознавать и уничтожать раковые клетки [19, 20]. Во-вторых, анестезия также благоприятствует ангиогенезу, росту новых кровеносных сосудов, что имеет решающее значение для распространения раковых клеток [21]. Наконец, использование определенных анестетиков, таких как опиоиды, может непосредственно стимулировать пролиферацию и миграцию раковых клеток [22]. Поэтому для снижения риска рецидива рака и метастазирования во время хирургических вмешательств необходим тщательный выбор анестезирующих средств и методик.

Методы стресс-протекции в анестезии

Существуют различные методы защиты от стресса во время проведения хирургических вмешательств

вообще и в онкологии в частности. Эти методы воздействуют на различные звенья гомеостаза.

Боль является одним из главных стрессовых факторов [23]. Соответственно, одна из задач анестезиологического пособия — предотвращение ее появления или снижение интенсивности.

Неадекватное обезболивание отрицательно влияет на качество жизни пациентов, функции органов и систем и функциональное восстановление, увеличивает риск развития послеоперационных осложнений и хронической послеоперационной боли [24]. Особенно сложно достичь адекватной анальгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства в области головы и шеи. В частности, операции по поводу опухолей орофарингеальной и челюстно-лицевой областей с реконструктивным компонентом и без него характеризуются значительными объемом, продолжительностью и травматичностью вмешательства, что приводит к развитию болевого синдрома.

В настоящее время «золотым стандартом» лечения боли является применение опиоидов, которые по-прежнему широко используются для периоперационного обезболивания в большинстве зарубежных и отечественных клиник. Однако они имеют ряд недостатков, описанных выше, которые следует учитывать при использовании в онкологической практике. Помимо иммуносупрессии препараты данной группы вызывают такие осложнения, как опиоид-индуцированная гиперальгезия и констипация [25], что сказывается на возможности ранней активизации пациента и протекании восстановительного периода [26].

Опиоиды оказывают негативное влияние на активность NK, продукцию иммуностимулирующих цитокинов и антител, активность фагоцитов, подавляют продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и угнетают транскрипцию интерлейкина-2 в активированных Т-лимфоцитах [7]. В одном из исследований была продемонстрирована способность фентанила активировать канцерогенез [27].

Еще одним вариантом защиты пациентов от хирургического стресса является регионарная анестезия. При использовании данного метода прерывается проведение нервных импульсов от периферии к спинному мозгу и в обратном направлении, т. е. останавливается трансмиссия. Регионарная анестезия играет большую роль в клинической практике анестезиологов. Многие преимущества связаны с лучшим контролем за послеоперационной болью, меньшей потребностью в использовании системных опиоидов. Но выполнение данной методики сопряжено с большим риском развития осложнений при оперативном вмешательстве в области головы и шеи [28].

Различные периферические нервы в организме различаются анатомией, расположением, структурой и чувствительностью к возможным повреждениям.

Проводниковая анестезия как разновидность регионарного метода анестезии может вызвать различные виды повреждений, включая механические травмы, ишемию, токсическое воздействие местных анестетиков и воспалительные реакции. Описанные в литературе случаи неврологических осложнений, которые могут возникнуть в результате проводниковой анестезии, существенно различаются, и их интерпретация затрудняется из-за разных методов исследования и различий в зафиксированных неврологических исходах [29].

Положительный эффект в противоопухолевом лечении также демонстрируют ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ). В исследованиях некоторых авторов было показано, что опухолевые клетки производят простагландины, что может быть одним из факторов, препятствующих естественному механизму противоракового иммунитета [30]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продолжительное применение морфина вызывает усиленную экспрессию ЦОГ-2 опухолевыми клетками, усиление производства простагландинов, усиление болевого синдрома, активацию опухолевого ангиогенеза, прогрессирование опухолевого роста, метастазирование и увеличение летальности [31]. Исследования также продемонстрировали, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают противоопухолевыми и антиангиогенными свойствами [32]. Этот эффект может быть связан с индукцией апоптоза, снижением уровня ангиогенных факторов и уменьшением микроваскуляризации опухоли. Однако, несмотря на это, данная стратегия лечения требует дальнейших исследований, поскольку механизмы действия ингибиторов ЦОГ-2 в комбинации с опиоидными анальгетиками на иммунную систему остаются недостаточно понятными. Кроме того, хотя экспериментальные и клинические данные указывают на противоопухолевые и антиангиогенные свойства ингибиторов ЦОГ-2, эффекты их применения в лечении рака могут варьировать в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания. Также есть вероятность, что использование данных препаратов может сопровождаться нежелательными побочными эффектами [33].

В последнее время все чаще в практике анестезиологов-реаниматологов используется внутривенное введение местного анестетика лидокаина. Некоторые авторы отмечают его противовоспалительный и противоопухолевый эффекты [34, 35]. Однако данные исследования немногочисленны, в некоторых из них применялась концентрация лидокаина выше, чем та, которая используется в клинической терапии. В этих дозировках лидокаин способен оказывать цитотоксическое действие [36]. Следовательно, клиническое применение данного препарата в дозировках, полученных в ходе экспериментального исследования, может оказаться нецелесообразным.

Периоперационное голодание приводит к истощению запасов гликогена в печени, усилению глюконеогенеза

и резистентности к инсулину. Хирургический стресс-ответ мобилизует энергетические и пластические резервы, что еще больше усугубляет инсулинорезистентность [37]. У таких больных в послеоперационном периоде увеличиваются частота развития инфекционных осложнений, длительность нахождения в стационаре, чаще встречаются синдром гиперметаболизма—гиперкатаболизма и системная воспалительная реакция [38]. Мерой, позволяющей минимизировать данные проявления, является предоперационная углеводная нагрузка. Чувствительность к инсулину будет более высокой, если это делается до хирургической травмы. Такая предоперационная модификация метаболизма оказывает определенное положительное влияние на реакцию организма в ответ на хирургическое вмешательство [39].

Применение даларгина в клинической практике

В настоящее время применение препаратов пептидной природы может быть одним из перспективных методов стресс-протективной терапии в периоперационном периоде при хирургических вмешательствах в области головы и шеи, в том числе при отсроченных реконструктивных операциях в челюстно-лицевой области. В клинической практике используют аналог лей-энкефалина — даларгин. Этот препарат оказывает периферическое действие на опиоидные рецепторы организма, преимущественно на δ -рецепторы и в меньшей степени на μ -рецепторы [40]. Однако до конца механизм действия данного лекарственного средства не выяснен. В настоящее время ведутся различные отечественные и зарубежные исследования по изучению молекулы даларгина и механизмов его действия [41, 42].

Даларгин используется в различных областях медицины, включая анестезиологию, благодаря своим многочисленным положительным эффектам, главным из которых является антистрессовый [43]. Помимо этого, имеются данные об антиноцицептивном [44], антиишемическом [45], антигипоксическом [46], антиоксидантном [47], иммуномодулирующем [48] и органопротективном (кардиопротективном [49], пульмонопротективном [50], гастропротективном [51] и гепатопротективном [52], нефропротективном [53]) действиях [41]. Доказано его положительное влияние на показатели углеводного, липидного и водно-электролитного обмена [54].

Применение даларгина в онкологии

Клинический интерес представляет способность даларгина действовать в качестве компонента противоопухолевой терапии. Некоторые исследования показали, что этот препарат может оказывать противоопухолевое действие [55]. Все этапы представленных исследований были подтверждены лабораторно и клинически. Использование даларгина как компонента общей анестезии имело ряд преимуществ перед применением стандартного анестезиологического пособия у онкологических больных. При этом положительную роль сыграл тот факт, что данный препарат, являясь естественным метаболитом организма, практически лишен токсических свойств. Главным образом такой эффект связан со способностью даларгина подавлять рост клеток ряда злокачественных новообразований [56, 57] благодаря своей способности модулировать иммунную систему и ингибировать ангиогенез.

Результаты лечения больных раком гортани позволили сделать вывод, что даларгин оказывает иммуномодулирующее влияние [58], повышает противоопухолевую устойчивость организма больного, уменьшает частоту развития метастазирования и рецидивов заболевания, улучшает результаты лечения у больных с неблагоприятным прогнозом [59].

Заключение

В условиях развития иммуносупрессии (белково-энергетическая недостаточность, проведение неoadъювантной лучевой терапии и химиотерапии) после хирургических вмешательств при онкологических заболеваниях высок риск развития рецидивов злокачественных новообразований. Этому также способствуют применяемые препараты для обезболивания и анестезии, которые оказывают негативное влияние на иммунную систему организма, в частности, угнетая клеточный иммунитет.

С учетом вышесказанного изучение совместного использования углеводной нагрузки и даларгина в качестве компонента защиты от стресса в онкологической хирургии является актуальным и имеет научно-клинический потенциал для улучшения выживаемости онкологических больных. Дальнейшее детальное изучение молекулярных и клеточных механизмов защитной роли углеводной нагрузки и даларгина в регуляции иммунного ответа может привести к разработке новых стратегий повышения стрессоустойчивости у онкологических больных, перенесших хирургическое вмешательство.

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

1. Pfister D.G., 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/jnccn.2020.0031
2. Горобец Е.С., Свиридова С.П. Проблемы и достижения анестезиологии и реаниматологии в современной онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология* 2002;5:29–33. Gorobets E.S., Sviridova S.P. Problems and achievements of anesthesiology and resuscitation in modern oncosurgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation* 2002;5:29–33. (In Russ.).
3. Stranix J.T., Stern C.S., Rensberger M. et al. A Virtual surgical planning algorithm for delayed maxillomandibular reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(4):1197–206. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005452
4. Won H.R., An J.Y., Lee J.J. et al. The effectiveness of an enhanced recovery after surgery protocol in head and neck cancer surgery with free-flap reconstruction. *Ann Surg Treat Res* 2019;97(5):239–44. DOI: 10.4174/astr.2019.97.5.239
5. Dort J.C., Farwell D.G., Findlay M. et al. Optimal perioperative care in major head and neck cancer surgery with free flap reconstruction: a consensus review and recommendations from the enhanced recovery after surgery society. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(3):292–303. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.2981
6. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psycho-neuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003;17(Suppl. 1):S27–36. DOI: 10.1016/S0889-1591(02)00063-6
7. Gupta G.P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006;127(4):679–95. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001
8. Овечкин А.М. Анестезия и анальгезия в онкологии: чем обусловлен выбор? Регионарная анестезия и лечение острой боли 2012;6(2):5–15. Ovechkin A.M. Anesthesia and analgesia in oncology: what determines the choice? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli = Regional anesthesia and acute pain treatment* 2012;6(2):5–15. (In Russ.).
9. Tan H.K., Giger R., Auperin A. et al. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas – stratification for postsalvage survival. *Head Neck* 2010;32(2):139–47. DOI: 10.1002/hed.21159
10. Kim H.S., Chung C.H., Chang Y.J. Free-flap reconstruction in recurrent head and neck cancer: A retrospective review of 124 cases. *Arch Craniofac Surg* 2020;21(1):27–34. DOI: 10.7181/acfs.2019.00738
11. Yeager M.P., Rosenkranz K.M. Cancer recurrence after surgery: a role for regional anesthesia? *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(6):483–4. DOI: 10.1097/aap.0b013e3181fa11a9
12. 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 onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2021;20(1):53–61. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-53-61
13. Sacerdote P., Bianchi M., Gaspani L. et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90(6):1411–4. DOI: 10.1097/00000539-200006000-00028
14. Page G.G., Blakely W.P., Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 2001;90(1–2):191–9. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00403-6
15. Snyder G.L., Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010;105(2):106–15. DOI: 10.1093/bja/aeq164
16. Goldfarb Y., Ben-Eliyahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis* 2006–2007;26:99–114. DOI: 10.3233/bd-2007-26109
17. Eskander A., Kang S., Tweel B. et al. Predictors of complications in patients receiving head and neck free flap reconstructive procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;158(5):839–47. DOI: 10.1177/0194599818757949
18. Aahlin E.K., Tranø G., Johns N. et al. Risk factors, complications and survival after upper abdominal surgery: a prospective cohort study. *BMC Surg* 2015;15:83. DOI: 10.1186/s12893-015-0069-2
19. Marret E., Kurdi O., Zufferey P. et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102(6):1249–60. DOI: 10.1097/00005542-200506000-00027
20. Singleton P.A., Mirzapourzadeh T., Hasina R. et al. Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth* 2014;113(Suppl. 1):i103–8. DOI: 10.1093/bja/aeu165
21. Lennon F.E., Moss J., Singleton P.A., Riou B. The μ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology* 2012;116(4):940–5. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31824b9512
22. Jarzyna D., Jungquist C.R., Pasero C. et al. American Society for Pain Management Nursing guidelines on monitoring for opioid-induced sedation and respiratory depression. *Pain Manag Nurs* 2011;12(3):118–45. DOI: 10.1016/j.pmn.2011.06.008
23. Карелов А.Е. Современные представления о механизмах боли. *Анестезиология и реаниматология* 2020;6(2):88–95. Karelov A.E. Modern ideas about the mechanisms of pain. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation* 2020;6(2):88–95. (In Russ.).
24. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S., Gan T.J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97(2):534–40. DOI: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E
25. Sultana A., Torres D., Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31(4):547–60. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.11.002
26. Coyne K.S., LoCasale R.J., Datto C.J. et al. The burden of opioid-induced constipation: discordance between patient and health care provider reports. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22(3):236–45.
27. Shavit Y., Ben-Eliyahu S., Zeidel A. et al. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004;11(4):255–60. DOI: 10.1159/000078444
28. Hutton M., Brull R., Macfarlane A.J.R. Regional anaesthesia and outcomes. *BJA Educ* 2018;18(2):52–6. DOI: 10.1016/j.bjae.2017.10.002
29. Brull R., McCartney C.J., Chan V.W. et al. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg* 2007;104(4):965–74. DOI: 10.1213/01.ane.0000258740.17193.ec

30. Wojtowicz-Praga S. Reversal of tumor-induced immunosuppression by TGF-beta inhibitors. *Invest New Drugs* 2003;21(1):21–32. DOI: 10.1023/a:1022951824806
31. Farooqui M., Li Y., Rogers T. et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br J Cancer* 2007;97(11):1523–31. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604057
32. Leahy K.M., Ornberg R.L., Wang Y. et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells *in vivo*. *Cancer Res* 2002;62(3):625–31.
33. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhalal N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
34. Zhang C., Xie C., Lu Y. Local Anesthetic Lidocaine and Cancer: Insight Into Tumor Progression and Recurrence. *Front Oncol* 2021;11:669746. DOI: 10.3389/fonc.2021.669746
35. Sakaguchi M., Kuroda Y., Hirose M. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg* 2006;102(4):1103–7. DOI: 10.1213/01.ane.0000198330.84341.35
36. Xing W., Chen D.T., Pan J.H. et al. Lidocaine induces apoptosis and suppresses tumor growth in human hepatocellular carcinoma cells *in vitro* and in a xenograft model *in vivo*. *Anesthesiology* 2017;126(5):868–81. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001528
37. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20(3):429–38. DOI: 10.1016/j.bpa.2006.02.004
38. Lobo D.N., Gianotti L., Adiamah A. et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr* 2020;39(11):3211–27. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.038
39. Gustafsson U.O., Scott M.J., Hubner M. et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 2019;43(3):659–95. DOI: 10.1007/s00268-018-4844-y
40. Белоусова Е.А., Булгаков С.А. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии. *Фарматека* 2011;2:26–31.
- Belousova E.A., Bulgakov S.A. Drugs – ligands of opiate receptors and their use in gastroenterology. *Farmateka = Pharmateka* 2011;2:26–31. (In Russ.).
41. Garmayeva D.V. Effect of leu-enkephalin analogue on the myeloid compartment of the blood system in hypothyroid white rats under stress conditions. *Bull Exp Biol Med* 2022;173(1):1–4. DOI: 10.1007/s10517-022-05479-2
42. Migone C., Mattii L., Giannasi M. et al. Nanoparticles based on quaternary ammonium chitosan-methyl-β-cyclodextrin Conjugate for the Neuropeptide Dalargin Delivery to the central nervous system: an *in vitro* study. *Pharmaceutics* 2020;13(1):5. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010005
43. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А. Влияние структурной модификации молекулы даларгина на вазоактивный эффект пептида при остром стрессе. *Фундаментальные исследования* 2011;12:704–7.
- Vebyakova N.A., Levitsky S.N., Shabalina I.A. The effect of structural modification of the dalargin molecule on the vasoactive effect of the peptide under acute stress. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research* 2011;12:704–7. (In Russ.).
44. Шлозников Б.М., Донич С.Г., Гребенчиков О.А. Изучение антиноцицептивных свойств даларгина в качестве средства анестезиологической защиты. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1990;3:272–4.
- Shloznikov B.M., Donich S.G., Grebenchikov O.A. Study of the antinociceptive properties of dalargin as a means of anesthetic protection. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1990;3:272–4. (In Russ.).
45. Чесноков Д.Н., Чурляев Ю.А., Денисов Э.Н. и др. Использование даларгина для интраоперационной защиты головного мозга при нейрохирургических вмешательствах. *Анестезиология и реаниматология* 2000;6:21–2.
- Chesnokov D.N., Churlyayev Yu.A., Denisov E.N. et al. The use of dalargin for intraoperative protection of the brain during neurosurgical interventions. *Anesteziology i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation* 2000;6:21–2. (In Russ.).
46. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотноков Е.Ю. и др. Механизмы фармакологического прекондиционирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы-3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология* 2012;8(6):37–42.
- Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Yu. et al. Mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and comparative efficacy of glycogen synthetase-kinase-3 beta inhibitors of direct and indirect action (experimental study). *Общая реаниматология = General Resuscitation* 2012;8(6):37–42. (In Russ.).
47. Sazonova E.N., Lebed'ko O.A., Pinaeva O.G. et al. Role of amino acid arginine and nitric oxide in mechanisms of cytoprotective effect of non-opiate leu-enkephalin analogue *in vitro*. *Bull Exp Biol Med* 2021;172(2):270–5. DOI: 10.1007/s10517-021-05374-2
48. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины* 2019;47(3):228–35. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026
- Grebenchikov O.A., Shabanov A.K., Kosov A.A. et al. Synthetic leu-enkephalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(3):228–35. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026
49. Лихванцев В.В. Интраоперационная органопротекция как необходимый компонент сбалансированной анестезии. М., 1990.
- Likhvantsev V.V. Intraoperative organoprotection as a necessary component of balanced anesthesia. Moscow, 1990. (In Russ.).
50. Слепушкин В.Д. Использование даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии* 1996;1:7–8.
- Slepushkin V.D. The use of dalargin in anesthesiology and intensive care. *Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Care* 1996;1:7–8. (In Russ.).
51. Булгаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии. М., 2008. 49 с.
- Bulgakov S.A. Dalargin in gastroenterology. Moscow, 2008. 49 p. (In Russ.).
52. Шлозников Б.М., Короткина Р.Н., Бабкина Н.В. и др. Влияние даларгина на некоторые показатели перекисного окисления липидов в печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1990;110(12):609–10. (In Russ.).
- Shloznikov B.M., Korotkina R.N., Babkina N.V. et al. The effect of dalargin on some indicators of lipid peroxidation in the liver. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1990;110(12):609–10. (In Russ.).
53. Гребенчиков О.А., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. и др. Новые направления в профилактике и лечении острой почечной недостаточности. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2014;11(4):43–51.
- Grebenchikov O.A., Cherpakov R.A., Likhvantsev V.V. et al. New directions in the prevention and treatment of acute renal failure. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation* 2014;11(4):43–51. (In Russ.).
54. Заболотских И.Б., Малышев Ю.П. Оптимизация анестезиологического обеспечения сложных длительных операций в брюшно-полостной хирургии: пособие для врачей. Краснодар, 1996. 25 с.

- Zabolotskikh I.B., Malyshev Yu.P. Optimization of anesthesiological support for complex long-term operations in abdominal surgery: a manual for doctors. Krasnodar, 1996. 25 p. (In Russ.).
55. Слепушкин В.Д., Николаев А.А. Использование даларгина в отечественной онкологии. Паллиативная медицина и реабилитация 2004;1:5–10.
Slepushkin V.D., Nikolaev A.A. The use of dalargin in domestic oncology. Palliativnaya medicina i reabilitaciya = Palliative Medicine and Rehabilitation 2004;1:5–10. (In Russ.).
56. Horvat S., Mlinarić-Majerski K., Glavas-Obrovac L. et al. Tumor-cell-targeted methionine-enkephalin analogues containing unnatural amino acids: design, synthesis, and *in vitro* antitumor activity. J Med Chem 2006;49(11):3136–42. DOI: 10.1021/jm051026
57. Васильев А.В., Бухарова Т.Б., Волков А.В. и др. Влияние даларгина на пролиферацию мультипотентных мезенхимальных клеток дермальных фибробластов и клеток остеосаркомы человека *in vitro*. Гены и клетки 2014;9(4):76–80.
Vasilyev A.V., Bukharova T.B., Volkov A.V. et al. Effects of dalarginum on proliferation of multipotent mesenchymal stromal cells, dermal fibroblasts, and human osteosarcoma cells *in vitro*. Geny i kletki = Genes and Cells 2014;9(4):76–80. (In Russ.).
58. Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Скрипкин Ю.В. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *in vitro*. Общая реаниматология 2018;14(2):60–8.
Grebenchikov O.A., Ovezov A.M., Skripkin Yu.V. et al. A synthetic analogue of ley-enkephalin prevents the development of endothelial dysfunction *in vitro*. Obshchaya reanimatologiya = General resuscitation 2018;14(2):60–8. (In Russ.).
59. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А. и др. Фармакологическое preconditioning: роль опиоидных пептидов. Общая реаниматология 2012;8(3):5–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-51
Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A.A. et al. Pharmacological preconditioning: role of opioid peptides. Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology 2012;8(3):5–15. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-51

Вклад авторов

Д.Н. Васильев: сбор данных, обработка полученных данных, написание текста статьи;
Д.Е. Кульбакин: сбор данных, анализ полученных данных;
Е.Л. Чойнзонов, С.В. Авдеев: анализ полученных данных, редактирование;
Д.Ю. Азовская: сбор данных, обработка полученных данных, написание текста статьи;
А.А. Ли, Н.М. Хавкин: сбор данных.

Author's contribution

D.N. Vasiliev: data collection, processing of the received data, article writing;
D.E. Kulbakin: data collection, analysis of the received data;
E.L. Choyznzonov, S.V. Avdeev: analysis of the received data, editing;
D.Yu. Azovskaya: data collection, processing of the received data, article writing;
A.A. Lee, N.M. Khavkin: data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Н. Васильев / D.N. Vasiliev: <https://orcid.org/0009-0008-0840-5324>
Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>
Е.Л. Чойнзонов / E.L. Choyznzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>
С.В. Авдеев / S.V. Avdeev: <https://orcid.org/0000-0002-4609-9187>
Д.Ю. Азовская / D.Yu. Azovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-1733-4819>
А.А. Ли / A.A. Lee: <https://orcid.org/0009-0008-5812-6649>
Н.М. Хавкин / N.M. Khavkin: <https://orcid.org/0009-0000-0157-6712>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы Минобрнауки России по поддержке научных проектов, выполняемых коллективами молодежных научно-исследовательских лабораторий (FEWM-2020-0042, AAAA-A20-12011190016-9).

Funding. The work was carried out within the framework of the program of the Ministry of Science and Higher Education of the Russia to support scientific projects carried out by teams of youth research laboratories (FEWM-2020-0042, AAAA-A20-12011190016-9).

Статья поступила: 25.05.2023. Принята к публикации: 10.07.2023.

Article submitted: 25.05.2023. Accepted for publication: 10.07.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-32-42>

Качество жизни больных раком языка после гемиглоссэктомии

К.А. Ганина¹, М.А. Кропотов¹, О.А. Саприна¹, Е.В. Косова², Т.А. Акетова¹, М.Т. Исаева³, О.В. Герасимов⁴

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

³ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ГБУЗ «Городская онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А

Контакты: Кристина Алексеевна Ганина kristga@mail.ru

Введение. Основную часть всех злокачественных новообразований полости рта составляет рак языка, основным методом лечения которого является операция. Хирургическое лечение приводит к нарушению таких важных функций, как речь и глотание, что снижает качество жизни пациентов. Однако на сегодняшний день единого мнения относительно целесообразности выполнения реконструкции языка нет. К тому же не существует четких показаний для использования того или иного вида замещения дефекта, с помощью которого можно достичь наилучших функциональных результатов.

Цель исследования – оценить функциональные результаты после гемиглоссэктомии по поводу злокачественных новообразований языка, сравнить различные стратегии реконструкции (с использованием лоскута и без него).

Материалы и методы. В исследование включены 44 пациента с раком языка с периодом наблюдения не менее 6 мес. Функциональные результаты проанализированы с помощью опросника качества жизни и логопедической оценки.

Результаты. Пациенты, которым выполнялась реконструкция языка, имели более высокие функциональные результаты и лучшие показатели качества жизни по сравнению с пациентами, которым она не проводилась.

Заключение. Выполнение гемиглоссэктомии приводит к нарушению функций речи и глотания и, соответственно, к снижению качества жизни. Поскольку выполнение реконструкции влияет на функциональные результаты, она должна быть надлежащим образом спланирована перед операцией.

Ключевые слова: рак языка, качество жизни, функциональные результаты, реконструкция языка

Для цитирования: Ганина К.А., Кропотов М.А., Саприна О.А. и др. Качество жизни больных раком языка после гемиглоссэктомии. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):32–42. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-32-42>

Quality of life of patients with tongue cancer after hemiglossectomy

Ch.A. Ganina¹, M.A. Kropotov¹, O.A. Saprina¹, E.V. Kosova², T.A. Aketova¹, M.T. Isaeva³, O.V. Gerasimov⁴

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

²National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴City Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoye Shosse, Moscow 117152, Russia

Contacts: Kristina Alekseevna Ganina kristga@mail.ru

Introduction. The main part among all malignant neoplasms of the oral cavity is tongue cancer, the leading method of treatment of which is surgery. Surgical treatment leads to a violation of such important functions of the language

as speech and swallowing, which in turn reduces the quality of life of patients. However, to date, opinions differ on the issue of performing language reconstruction. In addition, there are no clear indications for the use of one or another type of defect replacement, with the help of which it will be possible to achieve the best functional results.

Aim. To evaluate the functional results after hemiglossectomy for malignant neoplasms of the tongue, compare various reconstruction strategies (with and without a flap).

Materials and methods. The study included 44 patients with tongue cancer with a follow-up period of at least 6 months. Functional results were assessed using a quality of life questionnaire and speech therapy assessment.

Results. Patients who underwent tongue reconstruction had higher functional results and the best indicators of quality of life compared to patients who did not undergo reconstruction.

Conclusion. Hemiglossectomy leads to impaired speech and swallowing functions and, accordingly, to a decrease in the quality of life. Since performing the reconstruction affects the functional results, it should be properly planned before the operation.

Keywords: language cancer, quality of life, functional results, language reconstruction

For citation: Ganina Ch.A., Kropotov M.A., Saprina O.A. et al. Quality of life of patients with tongue cancer after hemiglossectomy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(3):32–42. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-32-42>

Введение

Рак слизистой оболочки полости рта представляет собой наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование области головы и шеи [1]. По прогнозам, к 2030 г. частота встречаемости данной патологии у мужчин и женщин всех возрастов составит 29 случаев на 100 тыс. населения [1]. Наиболее распространенной формой рака полости рта является плоскоклеточный рак языка, заболеваемость которым за последние 3 десятилетия выросла (3 случая на 100 тыс. человек). У пожилых мужчин эта патология встречается чаще, чем у женщин или молодых людей [2].

Основным методом лечения рака языка является операция [3]. Однако хирургическое вмешательство может привести к функциональным нарушениям, поскольку язык играет большую роль в речи и глотании [3]. К факторам, влияющим на степень нарушения этих функций, относятся протяженность и локализация дефекта, а также метод реконструкции. На сегодняшний день единого мнения о целесообразности выполнения реконструкции языка нет. К тому же не существует четких показаний для использования того или иного вида замещения дефекта, с помощью которого можно достичь наилучших функциональных результатов [4].

Функциональные результаты после резекции языка в послеоперационном периоде в многочисленных исследованиях оценивались субъективно и объективно [5]. Недостатками работ являются включение разных объемов резекций в одну группу и малое количество пациентов для демонстрации статистически значимых результатов [5].

Цель исследования — оценка функциональных результатов гемиглоссектомии (резекции 50 % подвижной части языка).

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 44 пациентов с плоскоклеточным раком языка после геми-

глоссектомии, выполненной в период с 2016 по 2022 г. Больные разделены на 2 группы: А ($n = 22$), где реконструкция не выполнялась, и В ($n = 22$), где она выполнялась. Мы использовали реконструкцию с помощью субментального (в 3 (14 %) случаях), лучевого (в 16 (73 %) случаях) и щечного (в 3 (14 %) случаях) лоскутов. Всем пациентам выполнена гемиглоссектомия с ипсилатеральной лимфодиссекцией. Критериями исключения были резекция нижней челюсти или корня языка более чем на 1 см кзади от сосочковой линии, первично-множественные злокачественные опухоли орофарингеальной области в анамнезе, распространение первичной опухоли за среднюю линию языка и неврологические нарушения, влияющие на глотание или речь.

Размеры злокачественных опухолей соответствовали категориям T1–3, без распространения за среднюю линию языка. Функциональные результаты мы анализировали с помощью опросника и логопедической оценки.

Сначала проводилась логопедическая оценка функциональных результатов, которая состояла из 3 этапов: анализ артикуляции языка, звукопроизношения, способности к реализации речевого высказывания.

На первом этапе оценивали артикуляцию языка. Пациент находился в положении сидя. В полость рта устанавливали стоматологический загубник (мы использовали одноразовый медицинский загубник фирмы Optra Gate) с целью получения сопоставимых и более достоверных результатов, поскольку данное устройство раздвигает и фиксирует губы и щеки больного в заданном положении. Далее логопед просил пациента последовательно произвести движения языком: 1) вперед — назад; 2) вправо — влево; 3) вверх к альвеолярному отростку верхней челюсти, вниз ко дну полости рта; 4) с выведением языка из ротовой полости к верхней и нижней губам (рис. 1, 2). Данные движения больной выполнял в умеренном темпе, повторяя каждое от 3 до 5 раз. Затем загубник удаляли и пациенту



Рис. 1. Исследование артикуляции языка пациента после выполнения гемиглоссектомии без реконструкции: а — движение языка вперед; б — движение языка назад; в — движение языка вправо; г — движение языка влево; д — движение языка вверх, к альвеолярному отростку; е — движение языка вниз, ко дну полости рта; ж — выведение языка из ротовой полости к верхней губе; з — выведение языка из ротовой полости к нижней губе

Fig. 1. Examination of a patient's tongue articulation after hemiglossectomy without reconstruction: a — tongue movement forward; б — tongue movement backward; в — tongue movement to the right; г — tongue movement to the left; д — tongue movement up, to the alveolar process; е — tongue movement down, to the floor of the mouth; ж — tongue extension from the oral cavity to the upper lip; з — tongue extension from the oral cavity to the lower lip

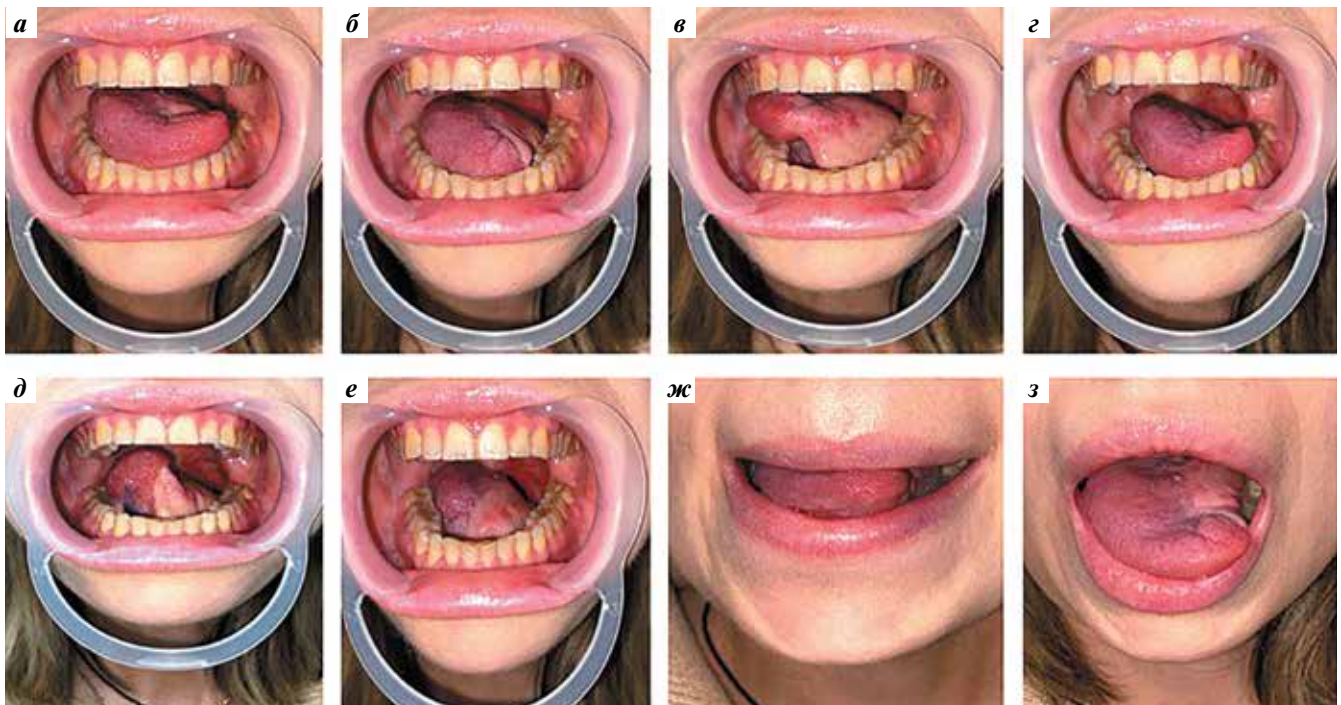


Рис. 2. Исследование артикуляции языка пациента после выполнения гемиглоссектомии с реконструкцией лучевым аутооттрансплантатом: а — движение языка вперед; б — движение языка назад; в — движение языка вправо; г — движение языка влево; д — движение языка вверх, к альвеолярному отростку; е — движение языка вниз, ко дну полости рта; ж — выведение языка из ротовой полости к верхней губе; з — выведение языка из ротовой полости к нижней губе

Fig. 2. Examination of a patient's tongue articulation after hemiglossectomy with autologous radial flap reconstruction: a — tongue movement forward; б — tongue movement backward; в — tongue movement to the right; г — tongue movement to the left; д — tongue movement up, to the alveolar process; е — tongue movement down, to the floor of the mouth; ж — tongue extension from the oral cavity to the upper lip; з — tongue extension from the oral cavity to the lower lip

предлагали высунуть язык и дотронуться его кончиком сначала до верхней, а потом до нижней губы. Эти движения больной повторял от 3 до 5 раз. Каждый показатель оценивался в баллах: 0 баллов — отсутствие нарушений; 1 — легкие затруднения; 2 — умеренные затруднения; 3 — тяжелые затруднения; 4 — абсолютные затруднения.

После этого мы оценивали звукопроизношение с помощью карточек со специальными слоговыми таблицами. Анализировалось произношение следующих групп звуков: соноров ([л], [р]); шипящих верхнего подъема ([ш], [ж]) и свистящих ([с], [з]). Оценка произношения каждого звука была многокомпонентной. Сначала звук исследовался изолированно, затем — в слогах (с гласными в прямой, обратной и интервокальной позициях) и далее — в словах в ударном и безударном положениях.

Слова с названными звуками подбирались таким образом, чтобы кроме исследуемого звука в звуковом составе слова присутствовали только сохраненные (не нарушенные) согласные звуки. При этом каждый исследуемый звук в составе слова рассматривался в прямом (в ударной и безударной позициях), обратном (в ударной и безударной позициях) слогах и слогах со стечением согласных. Примеры слов со звуком [л]: в прямых слогах в ударной позиции — *лапа, вела, была, мала, лоб, лов, луна, юлу, золу, пилу, лэп, волю, полы*; в обратных слогах в безударной позиции — *Мила, палуба, вилы, пилы, алый, белый, вялый*; в обратных слогах в ударной позиции — *бал, вал, мал, упал, вол, пол, пул, аул, был, мыл, мял, паял, вёл, мёл, ел, пел, бел, умел, бил, пил, поил, вил*; в обратных слогах в безударной позиции — *халва, выпал, вял, Павел, пепел, выбил, выпил*; в слогах со стечением согласных — *пламя, плоть, блок, плomba, хлыну*.

Каждая группа звуков оценивалась отдельно в баллах (от 0 до 4): 0 баллов — отсутствие нарушений; 1 — легкие затруднения; 2 — умеренные затруднения; 3 — тяжелые затруднения; 4 — абсолютные затруднения.

Далее мы оценивали способность пациента к реализации речевого высказывания. Для оценки данного параметра использовались карточки с необходимым речевым материалом, с которым логопед знакомил больного перед исследованием. На этих карточках были написаны опорные слова и вопросы, которые пациент впоследствии применял для рассказа. Мы использовали опорные вопросы персонального характера. Предлагалось назвать фамилию, имя, отчество, возраст, объем проведенного лечения, время, прошедшее с момента операции, и дать субъективную оценку качества речи на момент исследования. Затем логопед просил пациента произнести автоматизированные ряды — перечислить цифры от 1 до 10 и назвать месяцы года, начиная с января и заканчивая декабром.

Способность к реализации речевого высказывания оценивалась в баллах (от 0 до 4): 0 баллов — отсутствие

нарушений; 1 — легкие затруднения; 2 — умеренные затруднения; 3 — тяжелые затруднения; 4 — абсолютные затруднения.

Помимо многокомпонентной логопедической оценки мы также проанализировали качество жизни пациентов. Для этого использовался опросник Европейской организации по изучению и лечению рака для оценки качества жизни пациентов с опухолями головы и шеи (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, head and neck cancer-specific module, EORTC QLQ-H&N35), включающий 35 вопросов и состоящий из 18 функциональных шкал. Оценка каждого показателя проводилась по 4-балльной шкале: 1 балл — отсутствие признака; 2 — признак проявляется слегка; 3 — признак проявляется существенно; 4 — признак проявляется очень сильно. Более высокие баллы указывали на более тяжелые симптомы у пациентов и коррелировали с худшим качеством жизни.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS версии 25.0 для Windows (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США, лицензия № 5725-A54). Клиническая демография и другие количественные переменные значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) и оценивались с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения долей использовались точный критерий Фишера и критерий Пирсона. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Мы проанализировали результаты лечения всех пациентов, включенных в исследование (18 мужчин и 26 женщин). Средний возраст больных был различен: в группе А он составил $59,4 \pm 13,3$ года, в группе В — $48,8 \pm 12,3$ года, что является статистически значимым показателем ($p = 0,006$). Следовательно, Было реконструкция в ходе исследования в основном выполнялась более молодым пациентам. Также стоит отметить, что только у больных группы В наблюдалась опухоль категории Т3 и новообразование распространялось на дно полости рта, что являлось статистически значимым показателем ($p = 0,0026$). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В группе А всем пациентам ($n = 22$) на первом этапе проводилось хирургическое лечение. В группе В 2 больным на данном этапе выполнены 2 курса неoadьювантной полихимиотерапии с последующим хирургическим лечением. Остальным пациентам ($n = 20$) на первом этапе проведено хирургическое вмешательство. Объем операции у больных групп А и В представлен в табл. 2.

В послеоперационном периоде 41 (93 %) пациент получил адьювантную терапию, как комбинированную, так и комплексную (табл. 3).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of the patients included in the study

Показатель Characteristic	Группа А (n = 22) Group A (n = 22)	Группа В (n = 22) Group B (n = 22)	p
Средний возраст, лет Mean age, years	59,4 ± 13,3	48,8 ± 12,3	0,006
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	7 (32) 15 (68)	11 (50) 11 (50)	0,357
Т-стадия (по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания), n (%): T stage (per the 8 th edition Tumor, Nodes and Metastasis (TNM) classification), n (%): T1 T2 T3 T4	1 (5) 21 (95) 0 0	0 13 (59) 9 (41) 0	0,0026
N-стадия (по TNM 8-го издания), n (%): N stage (per 8 th edition TNM), n (%): N0 N1 N2 N3	22 (100) 0 0 0	19 (86) 3 (14) 0 0	0,23
Стадия M1 (по TNM 8-го издания), n (%) M1 stage (per 8 th edition TNM), n (%)	0	0	—
Степень дифференцировки, n (%): Differentiation grade, n (%): G1 G2 G3 неизвестно unknown	7 (32) 14 (64) 1 (5)	3 (14) 17 (77) 1 (5) 1 (5)	0,409
Распространение на другие отделы полости рта, n (%): Advancement in other parts of the oral cavity, n (%): дно полости рта floor of the mouth корень языка tongue root не распространяется not advanced	0 1 (5) 21 (95)	8 (36) 0 14 (64)	0,006

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводилась логопедическая оценка. Статистически значимые результаты в обеих группах были получены на всех трех этапах. Результаты логопедической оценки артикуляции языка представлены на рис. 3.

При выполнении движений языка во всех 8 позициях в группах А и В наблюдались статически значимые различия ($p < 0,001$). Наилучшие показатели продемонстрированы в группе В: у пациентов этой группы преобладали отсутствие нарушений и легкие затруднения по сравнению с пациентами группы А, у которых чаще наблюдались умеренные и тяжелые затруднения. Результаты оценки звукопроизношения представлены на рис. 4.

При произнесении всех групп звуков в группах А и В наблюдались статически значимые различия ($p < 0,001$). Наилучшие показатели звукопроизношения продемонстрированы в группе В: у пациентов этой группы преобладали отсутствие нарушений и легкие затруднения по сравнению с пациентами группы А, у которых чаще наблюдались умеренные и тяжелые затруднения. Результаты оценки способности к реализации речевого высказывания представлены на рис. 5.

У всех пациентов в послеоперационном периоде оценивались функциональные результаты с помощью опросника EORTC QLQ-H&N35. Мы получили статически значимые различия в группах по следующим параметрам: глотание, речь, сухость во рту, кашель

Таблица 2. Объем хирургического вмешательства у пациентов, включенных в исследование, абс. (%)

Table 2. Volume of surgical intervention in patients included in the study, abs. (%)

Показатель Characteristic	Группа А (n = 22) Group A (n = 22)	Группа В (n = 22) Group B (n = 22)
Гемиглоссэктомия Hemiglossectomy	21 (95)	8 (36)
Гемиглоссэктомия, резекция тканей дна полости рта Hemiglossectomy, resection of the tissues of the floor of the mouth	1 (1)	14 (64)
Реконструкция с использованием: Reconstruction using:		
лучевого лоскута radial flap	—	16 (73)
субментального лоскута submental flap	—	3 (14)
щечного лоскута buccal flap	—	3 (14)

Таблица 3. Аджьювантная терапия пациентов с раком языка групп А и В

Table 3. Adjuvant therapy in patients with tongue cancer from groups A and B

Лечение Treatment	Абс. (%) Abs. (%)
Лучевая терапия Radiotherapy	39 (88)
Химиолучевая терапия Chemoradiotherapy	5 (12)
Не проводилось Not administered	0

(табл. 4). При этом в группе В эти показатели были лучше, чем в группе А.

Обсуждение

В последние десятилетия оценка функциональных результатов после удаления злокачественных новообразований языка является неотъемлемой частью лечения пациентов в связи со стремлением к улучшению качества их жизни. Основные функции языка — глотание и речь. Хирургическое вмешательство в объеме резекции языка и окружающих тканей может нарушить их [6]. По данным некоторых исследований, объем

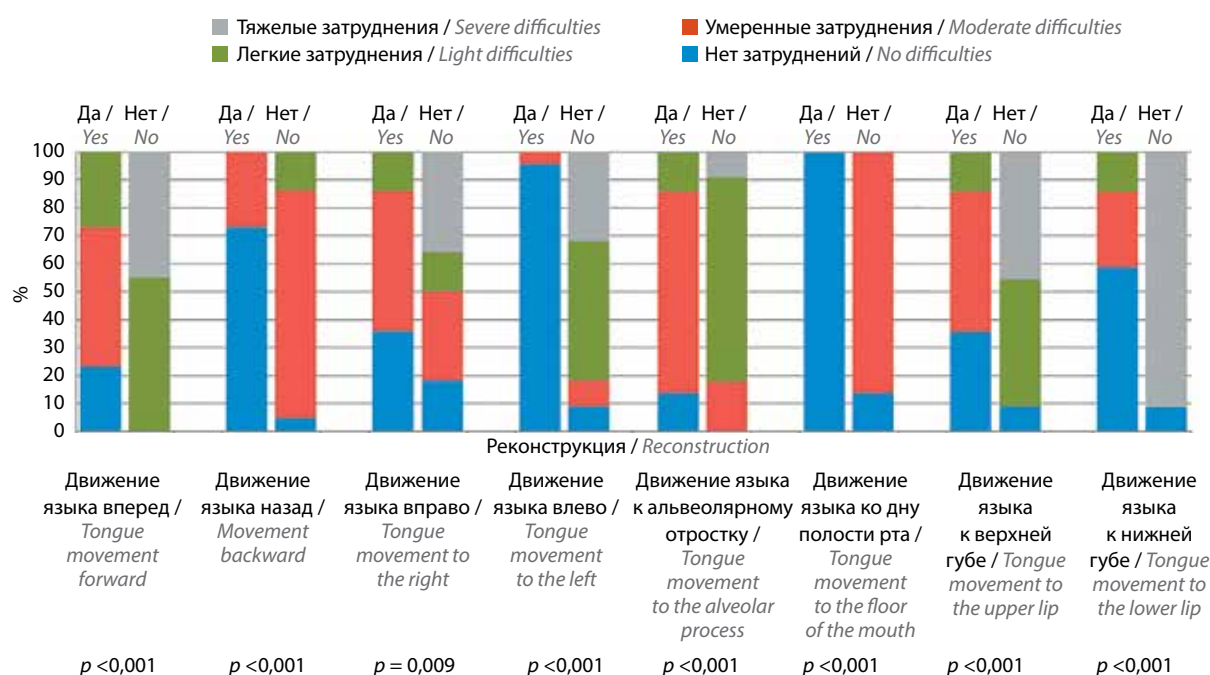


Рис. 3. Взаимосвязь артикуляции языка и возникающих у пациентов затруднений при реконструкции языка и без нее

Fig. 3. Association between tongue articulation and difficulties in patients after tongue reconstruction and without it

и локализация дефекта после резекции языка влияют на функциональные результаты [7, 8].

J. Takatsu и соавт. [9] заметили, что речевая функция в послеоперационном периоде связана с локализацией дефекта и объемом резекции языка. Это позволяет предположить особую роль каждой части языка в звукопроизношении. Данное мнение подтверждается исследованием отечественных авторов, в ходе которого после такого хирургического вмешательства при исследовании качества произнесения звуков отмечены искажение и выпадение большинства язычных согласных: шипящих, задне- и среднеязычных, свистящих,

соноров и щелевых. Наиболее выраженные изменения выявлены при произнесении язычно-зубных звуков и вибранта [p].

В исследовании Т. Bressmann и соавт. [7], в которое вошли 14 пациентов, оценивались подвижность языка и звукопроизношение согласных после частичной резекции языка. Восемью пациентам выполнена реконструкция кожно-мышечным лоскутом с включением подкожной мышцы, 2 – реконструкция кожно-мышечным лоскутом с включением подкожной мышцы и местными тканями, 2 – пластика только местными тканями. Авторы продемонстрировали значимую

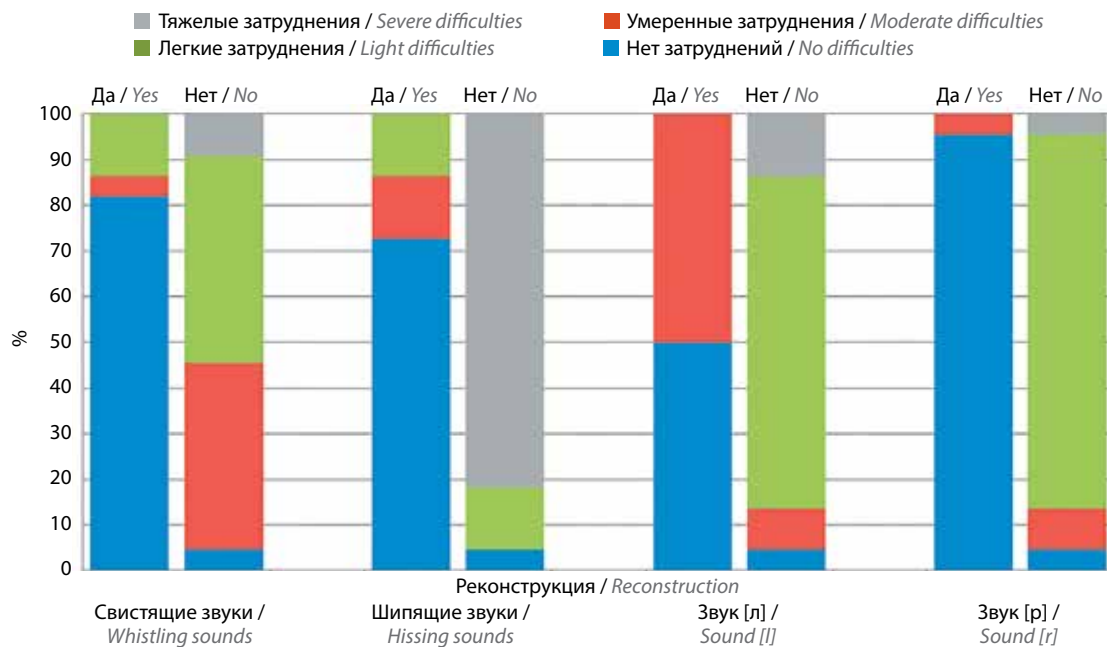


Рис. 4. Взаимосвязь звукопроизношения и возникающих у пациентов затруднений при реконструкции языка и без нее

Fig. 4. Association between sound pronunciation and difficulties in patients after tongue reconstruction and without it

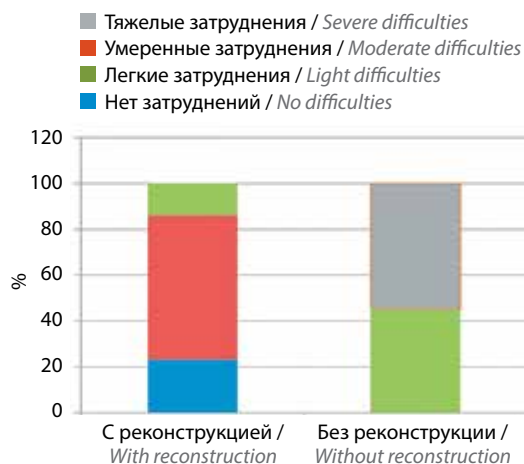


Рис. 5. Взаимосвязь способности к реализации речевого высказывания и возникающих у пациентов затруднений при выполнении реконструкции и без нее

Fig. 5. Association between the ability to realize speech statement and difficulties in patients after tongue reconstruction and without it

корреляцию между подвижностью языка и звукопроизношением согласных. Также отмечено, что пациенты с реконструкцией лоскутом имели тенденцию к лучшему звукопроизношению, чем пациенты с пластикой местными тканями, хотя результаты не были статистически значимыми. В нашем исследовании мы также отдельным этапом проводили оценку артикуляции языка. Артикуляция языка была лучше в группе реконструкции, как и произношение звуков.

Согласно классификации резекций языка и алгоритму замещения дефектов G. Mannelli и соавт., резекция по меньшей мере 50 % подвижной части языка требует выполнения реконструкции для восстановления его объема и формы и сохранения подвижности оставшихся тканей [10]. Несмотря на это, решение о проведении реконструкции языка и выбор ее способа обусловлены предпочтениями хирурга. Данную точку зрения подтверждает одно международное исследование, в котором хирургам были представлены

Таблица 4. Результаты оценки качества жизни пациентов с использованием опросника Европейской организации по изучению и лечению рака для оценки качества жизни пациентов с опухолями головы и шеи (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, head and neck cancer-specific module, EORTC QLQ-H&N35)

Table 4. Results of evaluation of patients' quality of life using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, head and neck cancer-specific module, EORTC QLQ-H&N35

Показатель Characteristic	Группа А, М + SD (n = 22) Group A, M ± SD (n = 22)	Группа В, М + SD (n = 22) Group B, M ± SD (n = 22)	p
Боль Pain	5,5 ± 2,3	4,5 ± 1,8	0,129
Глотание Swallowing	9,4 ± 4,0	6,3 ± 2,5	0,003
Нарушение чувствительности языка Tongue sensitivity problems	5,4 ± 1,3	5,2 ± 2,0	0,616
Нарушения речи Speech problems	9,0 ± 3,1	5,6 ± 2,0	<0,001
Трудности при приеме пищи Problems with eating	8,5 ± 3,0	6,8 ± 3,4	0,079
Социальное функционирование Social contact	14,1 ± 5,4	13,0 ± 6,7	0,156
Проблемы с зубами Problems with teeth	2,6 ± 1,2	2,3 ± 1,2	0,300
Открытие рта Mouth opening	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,6	0,465
Сухость во рту Dry mouth	2,6 ± 1,2	1,6 ± 0,8	0,003
Вязкость слюны Sticky saliva	2,1 ± 1,4	2,1 ± 0,9	0,497
Кашель Coughing	2,2 ± 1,1	1,4 ± 0,7	0,008
Ощущение себя больным Feeling ill	2,0 ± 1,0	1,7 ± 1,1	0,261
Купирование боли Painkillers	2,0 ± 1,3	1,6 ± 1,0	0,283
Использование пищевых добавок Nutritional supplements	1,8 ± 1,3	1,6 ± 1,0	0,809

Примечание. М – среднее; SD – стандартное отклонение.

Note. M – mean; SD – standard deviation.

2 распространенных дефекта. Мнения относительно не только объема резекции, но и выбора метода реконструкции были различными [11]. В нашей работе мы получили статистически значимые результаты относительно того, что одним из основных критериев для принятия решения о необходимости реконструкции является распространение опухоли языка на ткани дна полости рта.

Общие рекомендации по реконструктивной стратегии при опухолях языка после гемиглосэктомии отсутствуют. В литературе приведены лишь некоторые противоречивые данные, показывающие влияние стратегии реконструкции на функциональные результаты [9, 12–14]. Кроме того, в исследованиях группы сравнения были разнородны в связи с тем, что они вклю-

чали резекцию языка разного объема (от частичной до полной).

Стоит обратить внимание на одно из самых показательных исследований по данной теме — G. Riva и соавт. [15], целью которого был анализ отдаленных функциональных результатов в однородной выборке больных. Выборка состояла из пациентов со злокачественными опухолями языка категории T2, максимальным размером от 2 до 3 см, объемом резекции более 1/4 и менее 50 % подвижного языка для достижения более надежных результатов. В данном исследовании авторы оценили роль артикуляции языка и ее влияние на глотание и речь. В нашей работе группы пациентов были одинаковы по объему резекции языка. Мы решили строго не ограничивать включение больных в исследование

по категории Т и размеру первичной опухоли, так как выполнялся один объем резекции, и именно этот фактор является основным для оценки функциональных результатов.

В исследовании Н.Т. Hsiao и соавт. [12], в которое вошли 12 пациентов, сравнивались 2 группы больных: после гемиглоссэктомии по поводу злокачественных опухолей языка Т2–3 без реконструкции и с реконструкцией лучевым лоскутом. В группе без реконструкции наблюдались лучшие разборчивость речи и артикуляция, в то время как качество глотания было выше у пациентов с реконструкцией лоскутом. В группе с реконструкцией отмечалось более высокое качество глотания, вероятно, обусловленное добавочным объемом языка за счет лоскута, который повышает давление в полости рта, а также увеличивает площадь соприкосновения языка с небом, что является важным физиологическим механизмом для акта глотания. Авторы связывают относительно худшее качество речи с тем, что лоскут уменьшает подвижность языка, ухудшая артикуляцию и тем самым речь. Однако в нашем исследовании более высокий показатель артикуляции языка соотносился с более высоким показателем качества речи. В исследовании С. Chuanjun и соавт. [13] с участием 19 пациентов, которым выполнена гемиглоссэктомия, также продемонстрировано лучшее качество речи в группе без реконструкции по сравнению с группой реконструкции лучевым и регионарными лоскутами ($n = 8$).

Вероятнее всего, в связи с полученными в ходе вышеперечисленных исследований данными применение реконструктивной хирургии после гемиглоссэктомии не стало общепризнанным подходом. И даже на сегодняшний день отсутствуют четкие показания к выполнению реконструкции у пациентов, перенесших гемиглоссэктомию, что еще раз подчеркивает актуальность нашего исследования.

В исследовании Y.B. Ji и соавт. [14] продемонстрировано, что после резекции языка показатели артикуляции языка и звукопроизношения были значительно выше в группе пациентов с реконструкцией, чем в группе без нее ($p < 0,001$).

В ходе исследования мы длительное время определяли, в какой срок после операции нужно оценивать функциональные результаты. D.Y. Lee и соавт. [16] показали, что как артикуляция, так и глотание связаны с продолжительностью наблюдения после резекции языка без реконструкции лоскутом. Соответственно, улучшение функциональных результатов коррелирует с периодом времени, прошедшим с момента операции. Наиболее высокие показатели наблюдались после более длительного наблюдения, вероятно, в связи с адаптацией моторики языка к речевой функции. В нашем исследовании мы оценивали функциональные результаты не ранее чем через 6 мес после хирургического лечения.

Адьювантная лучевая терапия во многих исследованиях указана как фактор, негативно влияющий на функциональные результаты после резекции языка [6, 8, 17]. В работе G. Riva и соавт. [15] не было выявлено статистически значимых различий между группами больных, которым выполнялось такое лечение, и больных, которым оно не проводилось. В нашем исследовании почти все пациенты (41 (93 %) больной) получили адьювантную лучевую терапию, в связи с чем определить ее влияние на результаты хирургического вмешательства в группах невозможно. Кроме того, все больные прошли послеоперационную реабилитационную терапию речи и глотания, которая была определена С.Л. Furia и соавт. [18] как благоприятный фактор прогноза. J. Takatsu и соавт. [9] продемонстрировали, что положительное влияние реабилитационной терапии на функциональные результаты связано с улучшением подвижности языка.

Оценка качества жизни пациентов после резекции языка во многих исследованиях проводится с помощью опросника EORTC H&N 35. В нашей работе мы также его использовали и получили по некоторым категориям статистически значимые различия в сравниваемых группах. При этом в группе реконструкции наблюдалось лучшее качество речи и глотания, а также пациентов меньше беспокоили кашель и сухость во рту. То, что кашель возникал реже, вероятно, связано с меньшей аспирацией ввиду с лучшим качеством глотания. Мы использовали опросник через 6 мес после завершения хирургического лечения. Раннюю послеоперационную оценку не проводили, руководствуясь результатами исследования P.T. Dziegielewski и соавт. [19], в котором продемонстрировано, что показатели качества жизни в ближайшем послеоперационном периоде были худшими.

В нашей работе мы получили статистически значимые различия в сравниваемых группах и продемонстрировали, что пациенты, которым проведена реконструкция языка, имели лучшие функциональные результаты по сравнению с больными, которым она не выполнялась. В ходе будущих исследований на более крупных выборках необходимо проанализировать влияние возраста пациента на функциональные результаты после гемиглоссэктомии. По нашему мнению, это весомый критерий, обуславливающий реабилитационный потенциал пациентов.

Заключение

Гемиглоссэктомия приводит к нарушению речи и глотания. Низкие функциональные результаты ухудшают качество жизни пациентов. Выполнение реконструкции улучшает качество жизни больных раком языка после гемиглоссэктомии, однако тип реконструкции должен быть адекватно оценен и спланирован до операции. Остается нерешенным ряд вопросов, в первую

очередь связанных с влиянием возраста на функциональные результаты гемиглосэктомии и качество жизни

таких пациентов. Соответственно, необходимы дальнейшие исследования для оценки этого показателя.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tagliabue M., Belloni P., De Berardinis R. et al. A systematic review and meta-analysis of the prognostic role of age in oral tongue cancer. *Cancer Med* 2021;10(8):2566–78. DOI: 10.1002/cam4.3795
2. Jahanbani J., Ghotbi M., Shahsavari F. et al. Selective anticancer activity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) against oral tongue cancer using *in vitro* methods: the key role of oxidative stress on cancerous mitochondria. *J Biochem Mol Toxicol* 2020;34(10):e22557. DOI: 10.1002/jbt.22557
3. Bakshi J., Goyal A.K., Saini J. Quality of life in oral cancer patients following surgical excision and flap reconstruction. *J Maxillofac Oral Surg* 2022;21(2):316–31. DOI: 10.1007/s12663-020-01499-5
4. Gabriele M., Michael G., Giulia M. et al. Quality of life, swallowing and speech outcomes after oncological treatment for mobile tongue carcinoma. *Eur J Plast Surg* 2020;43:247–56. DOI: 10.1007/s00238-019-01593-z
5. Yi C.R., Jeong W.S., Oh T.S. et al. Analysis of speech and functional outcomes in tongue reconstruction after hemiglossectomy. *J Reconstr Microsurg* 2020;36(7):507–13. DOI: 10.1055/s-0040-1709493
6. Chang E.I., Yu P., Skoracki R.J. et al. Comprehensive analysis of functional outcomes and survival after microvascular reconstruction of glossectomy defects. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):3061–9. DOI: 10.1245/s10434-015-4386-6
7. Bressmann T., Sader R., Whitehill T.L., Samman N. Consonant intelligibility and tongue motility in patients with partial glossectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(3):298–303. DOI: 10.1016/j.joms.2003.04.017
8. Li X., Sun Q., Guo S. Functional assessment in patients undergoing radial forearm flap following hemiglossectomy. *J Craniofacial Surg* 2016;27(2):e172–5. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002261
9. Takatsu J., Hanai N., Suzuki H. et al. Phonologic and acoustic analysis of speech following glossectomy and the effect of rehabilitation on speech outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(7):1530–41. DOI: 10.1016/j.joms.2016.12.004
10. Mannelli G., Arcuri F., Agostini T. et al. Classification of tongue cancer resection and treatment algorithm. *J Surg Oncol* 2018;117(5):1092–9. DOI: 10.1002/jso.24991
11. Kansy K., Mueller A.A., Mücke T. et al. A worldwide comparison of the management of surgical treatment of advanced oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 2018;46(3):511–20. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.12.031
12. Hsiao H.T., Leu Y.S., Lin C.C. Primary closure *versus* radial forearm flap reconstruction after hemiglossectomy: functional assessment of swallowing and speech. *Ann Plast Surg* 2002;49(6):612–6. DOI: 10.1097/0000637-200212000-00010
13. Chuanjun C., Zhiyuan Z., Shaopu G. et al. Speech after partial glossectomy: a comparison between reconstruction and nonreconstruction patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(4):404–7. DOI: 10.1053/joms.2002.31228
14. Ji J.B., Cho Y.H., Song C.M. et al. Long-term functional outcomes after resection of tongue cancer: determining the optimal reconstruction method. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(10):3751–6. DOI: 10.1007/s00405-017-4683-8
15. Riva G., Sapino S., Ravera M. et al. Long-term functional outcomes and quality of life after partial glossectomy for T2 squamous cell carcinomas. *Braz J Otorhinolaryngol* 2022;4(Suppl 4):S33–43. DOI: 10.1016/j.bjorl.2021.06.009
16. Lee D.Y., Ryu Y.J., Hah J.H. et al. Long-term subjective tongue function after partial glossectomy. *J Oral Rehabil* 2014;41(10):754–8. DOI: 10.1111/joor.12193
17. Shin Y.S., Kob Y.W., Kim S.H. et al. Radio-therapy deteriorates postoperative functional outcome after partial glossectomy with free flap reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(1):216–20. DOI: 10.1016/j.joms.2011.04.014
18. Furia C.L., Kowalski L.P., Latorre M.R. et al. Speech intelligibility after glossectomy and speech rehabilitation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(7):877–83.
19. Dziegielewski P.T., Ho M.L., Rieger J. et al. Total glossectomy with laryngeal preservation and free flap reconstruction: objective functional outcomes and systematic review of the literature. *Laryngoscope* 2013;123(1):140–5. DOI: 10.1002/lary.23505

Вклад авторов

К.А. Ганина, Е.В. Косова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
М.А. Кропотов, О.А. Саприна: научное редактирование, научное консультирование;
Т.А. Акетова, О.В. Герасимов, М.Т. Исаева: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

Ch.A. Ganina, E.V. Kosova: article writing, review of publications on the topic of the article;
M.A. Kropotov, O.A. Saprina: scientific editing, scientific consulting;
T.A. Aketova, O.V. Gerasimov, M.T. Isaeva: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Ганина / Ch.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>
М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>
О.А. Саприна / O.A. Saprina: <https://orcid.org/0000-0002-2283-1812>
Т.А. Акетова / T.A. Aketova: <https://orcid.org/0000-0002-2276-5755>
М.Т. Исаева / M.T. Isaeva: <https://orcid.org/0009-0009-7906-881X>
О.В. Герасимов / O.V. Gerasimov: <https://orcid.org/0009-0009-8861-7892>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Funding. The article was prepared without sponsorship.

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 Russian Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 04.09.2023. **Принята к публикации:** 06.10.2023.
Article submitted: 04.09.2023. **Accepted for publication:** 06.10.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-43-50>

Орофациальная боль в онкологии: применение нового пептидного анальгетика тафалгина

Г.Р. Абузарова^{1,2}, Р.Р. Сарманаева^{1,2}, Г.С. Алексеева³, С.В. Кузнецов¹, А.Р. Геворков¹, Н.А. Федоренко¹, Д.А. Зарецкая¹

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

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

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

Контакты: Регина Рашитовна Сарманаева r.sarm@mail.ru

У пациентов с опухолями головы и шеи сильная боль возникает чаще, чем у пациентов со злокачественными новообразованиями других локализаций. У 1/3 больных она является первым признаком заболевания, и к моменту постановки диагноза уже 50 % больных испытывают ее. Противоопухолевая терапия зачастую не только не приносит облегчения, но может и усугубить боль, что снижает приверженность пациентов к лечению и ухудшает прогноз и качество жизни. Некоторые больные в стадии ремиссии продолжают испытывать боль как следствие проведенной терапии. В связи с этим орофациальный болевой синдром делят на 3 периода в зависимости от механизма его возникновения и тактики лечения: боль на этапе постановки диагноза, болевой синдром, обусловленный проводимой противоопухолевой терапией, и боль в стадии ремиссии. Выраженность орофациального болевого синдрома у большинства пациентов настолько высока, что требует назначения опиоидных анальгетиков. Их альтернативой может стать представитель новой группы обезболивающих препаратов – пептидных анальгетиков – тафалгин. Механизм его действия обусловлен высокоселективным агонизмом к μ 1-опиоидным рецепторам. Представленный клинический пример демонстрирует хороший анальгетический эффект тафалгина и возможность его применения как альтернативы анальгетикам второй ступени обезболивания.

Ключевые слова: онкология, орофациальная боль, опиоидные анальгетики, тафалгин

Для цитирования: Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Алексеева Г.С. и др. Орофациальная боль в онкологии: применение нового пептидного анальгетика тафалгина. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):43–50. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-43-50>

Orofacial pain in oncology: use of a new analgesic peptide tafalgin

G.R. Abuzarova^{1,2}, R.R. Sarmanaeva^{1,2}, G.S. Alekseeva³, S.V. Kuznetsov¹, A.R. Gevorkov¹, N.A. Fedorenko¹, D.A. Zaretskaya¹

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

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

³National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Regina Rashitovna Sarmanaeva r.sarm@mail.ru

In patients with head and neck tumors severe pain is more common than in patients with malignant neoplasms of other locations. At a third of patients, pain is the first characteristic of the disease, and after diagnosis, one half of the patients are already having pain syndrome. Antitumor treatment often not only bring relief, but can intensify pain, which can reduce wish to treated. Part of cancer survivor continue to experience. Thus, orofacial pain syndrome should be share depending on the mechanism of appearance and tactics of treatment on three periods: pain at the stage of diagnosis, then pain syndrome in process antitumor therapy and pain in remission. It is actually if it necessary to prescribe opioid analgesics, especially for a long time. Intensity of orofacial pain syndrome is usually strong and often need to prescribe opioid analgesics. Option to opioid analgesics may be a representative of a new group of analgetics – peptide

analgesics – tadalafil. The mechanism of action is due to highly selective agonism to the m1-opioid receptors. The presented clinical example demonstrates the good analgesic effect of tadalafil and the possibility use as option to analgesics of the second stage of pain management.

Keywords: oncology, orofacial pain, opioid analgesics, tadalafil

For citation: Abuzarova G.R., Sarmanaeva R.R., Alekseev G.S. et al. Orofacial pain in oncology: use of a new analgesic peptide tadalafil. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(3):43–50. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-43-50>

Введение

Боль — один из самых частых и мучительных симптомов у онкологических пациентов. Ее неадекватный контроль приводит к нерегулируемому выбросу катехоламинов, следствием чего являются повышение артериального давления и тахикардия. Дезадаптация вегетативных функций вызывает нарушение сна, резкое снижение аппетита, угнетение психоэмоционального статуса, что способствует нарастанию общей слабости, развитию депрессии, кахексии. Как следствие возникает иммуносупрессия, и эффективность противоопухолевой терапии снижается, или она проводится в редуцированном объеме, что ухудшает показатели выживаемости при злокачественных новообразованиях (ЗНО).

У пациентов с опухолями головы и шеи сильная боль возникает чаще, чем у пациентов с ЗНО других локализаций [1, 2]. В классификации боли Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) есть раздел «Орофациальная боль». У пациентов с ЗНО ротовой полости боль является самым тяжелым симптомом, приводящим к резкому снижению качества жизни [3]. Приблизительно 40 % больных жалуются на неадекватный контроль боли даже на фоне анальгетической терапии [4].

В самом начале заболевания роль боли защитная; болевой синдром заставляет пациента обратиться к врачу. Фактически у каждого 3-го пациента с ЗНО полости рта боль является первым симптомом, приводящим к диагностическому поиску и выявлению онкологического процесса. В дальнейшем защитная роль боли утрачивается, плохо купируемый болевой синдром становится серьезной проблемой для соматического и психологического здоровья пациента. К моменту постановки окончательного онкологического диагноза и выбора лечебной тактики болевой синдром наблюдается у каждого 2-го пациента. Как это ни парадоксально, у большей части больных противоопухолевая терапия орофарингеальной зоны (хирургическое вмешательство, лучевая терапия (ЛТ), лекарственное лечение) является причиной усиления боли. В период проведения специального лечения количество пациентов, нуждающихся в обезболивающей терапии, возрастает до 80 %, а впоследствии, в стадии ремиссии, примерно 33 % пациентов продолжают жаловаться на боли разной степени интенсивности [1].

У пациентов с опухолями головы и шеи выделяют 3 периода болевого синдрома:

- 1) болевой синдром в дебюте заболевания, на этапе постановки диагноза;
- 2) болевой синдром, обусловленный проводимой противоопухолевой терапией;
- 3) болевой синдром у пациентов в стадии ремиссии: — как осложнение проведенного лечения; — возникший на фоне коморбидных заболеваний.

Такое деление обусловлено особенностями механизма возникновения боли и тактики анальгетической терапии.

Особенности орофациального болевого синдрома

Болевой синдром орофациальной области — один из самых тяжелых и плохо поддающихся лечению, что обусловлено рядом особенностей. Ноцицептивный компонент боли может быть связан с масс-эффектом, сдавлением расположенных рядом структур, изъязвлением и воспалением. Он поддерживается постоянной секрецией воспалительных медиаторов (эндотелин, фактор некроза опухоли α , интерлейкины протеаза, брадикинин и др.), которые непосредственно возбуждают, повышают чувствительность первичных афферентных нейронов, иннервирующих окружающие опухоль ткани [5–8].

Симптоматика тригеминальной невропатической боли — ощущения жжения, покалывания, острых прострелов по типу ударов током — в дебюте заболевания зачастую приводит к потере времени, поскольку пациент с диагнозом «тригеминальная невралгия» получает консервативное лечение, и лишь при его неэффективности начинается более активный диагностический поиск и возникает подозрение на онкологический процесс. Выраженный невропатический компонент обусловлен 2 основными причинами: высокой плотностью нервных окончаний данной области и агрессивной инфильтрацией опухолью нервов по эпинеуральному, перинеуральному и эндоневральному пространствам (так называемая перинеуральная инвазия) [9]. По данным ряда авторов, около 80 % пациентов с раком головы и шеи имеют перинеуральную инвазию. Именно с ней связаны прогрессирование опухоли и многочисленные локальные рецидивы [10].

Одной из главных особенностей и значимой проблемой при опухолях головы и шеи является механическая

стимуляция структур полости рта, связанная с актами речи, жевания и глотания, которая вызывает резкое усиление болевого синдрома (прогнозируемые прорывы боли). Большинство пациентов с раком полости рта сообщают о значительно более высокой интенсивности функциональной боли по сравнению со спонтанной болью, что вынуждает их отказываться от приема пищи и общения [11].

Немаловажную роль в хронизации болевого синдрома играет неадекватная анальгетическая терапия (назначение в качестве анальгетиков нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) независимо от типа и интенсивности болевого синдрома). Для полного контроля боли анальгетическая терапия назначается с учетом ее интенсивности по алгоритму лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных, который был разработан более 25 лет назад. Достижения последних десятилетий в понимании механизмов боли и синтез новых молекул для анальгетиков способствовали ряду изменений в принципах терапии болевого синдрома у пациентов с ЗНО, особенно у пациентов с хорошим прогнозом. У данной категории больных проводится коррекция как ноцицептивного компонента боли, так и (обязательно) невропатического (при его наличии). Адъюванты, направленные на коррекцию невропатического компонента, такие как габапентиноиды, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, трициклические антидепрессанты (ТЦА), имеют одно из решающих значений для достижения успешного лечения боли, что указано в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» и рекомендациях по поддерживающей и сопроводительной терапии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [12, 13].

В тактике терапии пациентов с хорошим прогнозом приоритет отдается неопиоидным анальгетикам; опиоиды назначаются с обязательной оценкой потенциальных пользы и риска и стратификации риска опиоидной зависимости. Более того, в рекомендации RUSSCO 2022 г. (с правками 2023 г.) для терапии болевого синдрома средней и сильной степеней выраженности при распространенных и генерализованных формах ЗНО и болевых синдромах, обусловленных противоопухолевым лечением, в дополнение к опиоидным анальгетикам рекомендован новый высоко-селективный агонист $\mu 1$ -опиоидных рецепторов тафалгин, поскольку он не влияет на метаболизм химиотерапевтических препаратов. Данный препарат предлагается как альтернатива при неэффективности и/или непереносимости НПВС у пациентов с одинофагией, дисфагией, плохо контролируемой рвотой, т.е. в случаях, когда пероральный прием лекарственных средств резко затруднен или невозможен, а трансдермальный путь

введения анальгетиков неэффективен [13]. Основной категорией таких пациентов являются больные с орофарингеальными болевыми синдромами на различных этапах онкологического процесса. При данном подходе удастся достичь хорошего анальгетического эффекта в 70–97 % случаев [14].

Боль на фоне консервативного лечения

Достижения современной онкологии, новые научные парадигмы и протоколы терапии ЗНО головы и шеи увеличивают медианы безрецидивной и общей выживаемости. Лечение становится более агрессивным, что повышает риск развития осложнений. Парадокс лечения орофарингеальной зоны заключается в том, что лечение, направленное на продление жизни пациента, становится причиной сильных болей, приводящих к резкому снижению качества жизни и даже в ряде случаев к смерти.

У большинства пациентов, проходящих химиотерапию и лучевую терапию по поводу рака головы и шеи, развивается чрезвычайно болезненный оральный мукозит [15, 16]. Он возникает у 60–70 % больных орофарингеальным раком при проведении стандартного режима фракционирования и практически у 100 % больных при использовании нетрадиционных режимов ЛТ или химиолучевой терапии. Выраженный болевой синдром формируется на фоне развития сливного мукозита, соответствующего III степени эпителиита по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), который обычно возникает по мере увеличения дозы до 30 Гр (обычно на 3-й неделе после начала ЛТ), достигает пика на 5–7-й неделе и сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев после терапии [17].

Ведение пациентов с лучевым мукозитом требует комплексного подхода, включающего 3 базовых компонента в терапии сопровождения: ранозаживление, анальгетическую терапию и нутритивную поддержку. Из рациона следует исключить острую, кислую, горячую пищу, алкогольсодержащие напитки; питание должно быть щадящим, но высокобелковым, с приемом достаточного количества жидкости [18, 19]. Местная терапия назначается в зависимости от выраженности повреждения слизистых орофарингеальной области, а также ксеростомии, интенсивности болевого синдрома, наличия признаков инфицирования. Успешное лечение включает снижение интенсивности болевого синдрома, что положительно влияет на качество жизни пациентов, облегчая прием пищи, гигиену полости рта, речь, снижает потребность в парентеральном питании и установке гастростомы [20, 21].

При неэффективности анальгетиков 1-й степени на фоне применения местной терапии (НПВС, местные анестетики) без промедления назначаются наркотические анальгетики. Предпочтительными являются препараты

с наименьшим наркогенным потенциалом (например, трамадол, тапентадол). При их неэффективности используют сильные опиоидные анальгетики ограниченным курсом с титрацией доз и применением ко-анальгетиков (противовоспалительных средств (местно и системно), местных анестетиков, протективных средств для слизистой оболочки полости рта) и адъювантных препаратов (противоэпилептических препаратов или ТЦА) — так называемая мультимодальная анальгезия на период проведения лечения [22]. По данным зарубежных авторов и отделения лучевой терапии Московского научно-исследовательского института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 78–83 % больных, получающих лучевую (ЛТ) или химиолучевую терапию по поводу рака головы и шеи, требовалось назначение опиоидных анальгетиков. Подавляющее большинство пациентов получали трамадол и тапентадол, сильные опиоидные анальгетики понадобились в 3 % случаев [23]. Из особенностей обезболивания при выраженных патологических изменениях в полости рта и глотке стоит отметить сложность при приеме пероральных и трансмукозальных форм препаратов: пациенты не могут проглотить таблетки и капсулы или растворить обезболивающую таблетку под языком.

Боль у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны в стадии ремиссии

Боль у пациентов в стадии ремиссии обусловлена двумя основными причинами: последствиями противоопухолевого лечения и коморбидными заболеваниями. Каждый третий пациент продолжает жаловаться на боли через 6 мес после завершения противоопухолевой терапии, зачастую интенсивность болевого синдрома бывает даже выше, чем до лечения [24]. Более 50 % работающих до выявления ЗНО головы и шеи пациентов после лечения рака не смогли вернуться к работе; основным предиктором инвалидности была боль [25, 26]. При этом нельзя не учитывать возможность развития рецидива опухоли даже спустя 10–15 лет после радикального лечения.

Хирургические вмешательства вызывают повреждение нервов и тканей, что может привести к развитию хронического послеоперационного болевого синдрома. Приблизительно у 50 % пациентов, перенесших резекцию кости нижней челюсти, возникает регионарная гипералгезия или аллодиния. Послеоперационная боль наиболее выражена у больных, получавших адъювантную ЛТ [3]. После оперативных вмешательств на околоушной слюнной железе, подвисочной ямке и/или парафарингеальном пространстве у 9 % пациентов развивается очень неприятный болевой синдром — интенсивная, похожая на удар током боль в околоушной области после первого кусания пищи в каждый ее

прием, которая постепенно стихает. Обычно пациенты сообщают о невыраженном болевом синдроме, но он оказывает значительное влияние как на качество жизни, так и на физическое здоровье [27–29].

В ряде случаев на фоне высокой эффективности ЛТ рака полости рта и ротоглотки развиваются лучевые реакции и осложнения. Как уже было описано выше, лучевой мукозит зависит от дозы, обычно появляется на 3-й нед от начала ЛТ и имеет тенденцию к заживлению в течение нескольких недель после ее окончания. Однако у некоторых пациентов стойкий мукозит может наблюдаться даже после завершения ЛТ, а в ряде случаев, когда регенеративные функции уступают дегенеративным, развивается радионекроз. Некроз мягких тканей зачастую начинается с небольшого язвенного дефекта слизистой оболочки, который при неадекватной терапии постепенно увеличивается в диаметре и распространяется глубже. Боль, как правило, усиливается по мере усугубления некроза мягких тканей, к тому же повышается риск инфицирования и резко снижается качество жизни пациента [30]. Радионекроз мягкого неба и носоглотки может привести к глоточной недостаточности или стенозу носоглотки, хотя истинная частота их развития неизвестна [18].

Одним из серьезных поздних лучевых осложнений является остеорадионекроз нижней челюсти, частота развития которого составляет около 5 %. Тяжелый остеорадионекроз нижней челюсти резко снижает качество жизни и функциональный прогноз. Зачастую он сопровождается выраженным болевым синдромом, требующим назначения системных анальгетиков и адъювантных препаратов на длительный срок [3].

У пациентов в стадии ремиссии риск возникновения побочных эффектов применяемых анальгетиков и хорошее качество жизни должны быть сбалансированы. Приоритет отдается неопиоидным и адъювантным анальгетикам, а также нефармакологическим методам терапии боли. Наркотических анальгетиков следует избегать как можно дольше, но и затягивать с их назначением только из-за опасений вызвать опиоидную зависимость не стоит, поскольку применение низких доз этих препаратов короткими курсами не вызывает привыкания.

Альтернативой опиоидным анальгетикам при болевых синдромах средней и сильной степеней выраженности является тафалгин. На российском фармацевтическом рынке он появился в 2022 г. Тафалгин является представителем новой группы обезболивающих препаратов — пептидных анальгетиков. Механизм его действия обусловлен высокоселективным агонизмом к $\mu 1$ -опиоидным рецепторам. По результатам клинических исследований II и III фаз анальгетический потенциал тафалгина сопоставим с эффективностью морфина [31]. Из особенностей препарата следует отметить отсутствие участия в его метаболизме системы

цитохрома Р450, лекарственного взаимодействия и активных метаболитов, что особенно важно для онкологических пациентов в период химиотерапии или химиолучевого лечения. К наиболее часто встречающимся побочным эффектам тафалгина относятся нарушения со стороны периферической нервной системы (парестезии, чувство жжения), а также слабость, ощущения жара по всему телу, головокружение и др. Все нежелательные явления, как правило, имеют легкую или среднюю степени тяжести и проходят в течение 20–30 мин самостоятельно, без применения фармакологических средств.

Наличие выраженного анальгетического эффекта тафалгина не могло не заинтересовать нас. Мы стали включать его в терапию болевых синдромов у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны при недостаточной эффективности НПВС и местной терапии в качестве альтернативы опиоидным анальгетикам. Опыт использования этого препарата у пациентов с лучевым оральным мукозитом в настоящее время недостаточен для статистического анализа, но мы считаем, что приведенный клинический пример поможет составить представление об особенностях его применения.

Клинический пример

Пациентка И., 59 лет, в 2019 г. получила противоопухолевое лечение (химиолучевое лечение в суммарной очаговой дозе (СОД) 72 Гр на фоне введения цисплатина) по поводу плоскоклеточного рака ротоглотки, сT2N0M0, II степени. Двумя годами позже, в 2021 г., в связи с рецидивом заболевания ей было выполнено хирургическое вмешательство в объеме гемиглоссэктомии. При контрольном осмотре (через 6 мес после операции) диагностирован рецидив. Проведены 5 курсов химиоэмболизации по схеме DC с последующей повторной дистанционной ЛТ в разовой очаговой дозе 3 Гр до СОД 45 Гр. Лечение завершено в середине февраля 2023 г. В ходе контрольного обследования, проведенного в июне 2023 г., данных, свидетельствующих о рецидиве и отдаленном метастазировании, не получено. По результатам компьютерной томографии (КТ) шеи с внутривенным контрастированием на фоне артефактов от металлических зубных протезов данных о наличии дополнительных образований, а также участков повышенного накопления контрастного вещества в мягких тканях корня языка и правой боковой стенки ротоглотки не получено. Увеличенных лимфатических узлов на шее также не выявлено. По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, от июля 2023 г. очагов с патологическим метаболизмом ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, характерных для опухолевого процесса, не обнаружено.

В процессе проведения ЛТ пациентка отметила появление болей в горле справа, в полости рта, усиливающихся при глотании и разговоре. Лечилась самостоятельно, принимала различные НПВС (преимущественно

кеторолак), а также полоскала горло отваром ромашки и раствором мирамистина. Однако интенсивность боли не снизилась. После КТ (описано выше) и исключения прогрессирования заболевания пациентка обратилась в Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», где была проконсультирована радиотерапевтом отделения реабилитации после ЛТ. В связи с имеющимся тризмом полноценный осмотр полости рта затруднен. В доступных осмотрах областей визуализировался язвенный дефект с некротическим налетом на боковой поверхности корня языка размерами $1,5 \times 2$ см. Назначен курс реабилитационных мероприятий: магнитолазерная терапия на аппарате «Рикта» на область шеи справа, височно-нижнечелюстной сустав, электрофорез с димексидом на шею с обеих сторон, орошение ротовой полости сферогелем, курсовой прием актовегина, противоотечная терапия.

На момент осмотра пациентка жаловалась на наличие дефекта слизистой в полости рта, который вызывал постоянные боли в горле справа, жгущие и стреляющие боли в полости рта с иррадиацией в ухо и височную область справа. Боль мешала полноценно принимать пищу и разговаривать. Ночной сон также был нарушен из-за болевого синдрома, который возникал при проглатывании слюны.

Интенсивность боли по нумерологической шкале боли (от 0 до 10 баллов) в покое оценивалась в 3 балла, при разговоре и приеме пищи — в 6 баллов. Оценка по опроснику нейропатической боли ДН4 составила 4 балла, что свидетельствовало о высокой вероятности невропатического компонента, требующего специальной фармакологической коррекции.

Согласно современному алгоритму трехступенчатой лестницы обезболивания Всемирной организации здравоохранения пациентке при недостаточном эффекте НПВП следовало назначить анальгетики 2-й ступени обезболивания, например, трамадол или низкие дозы сильных опиоидов [31]. Однако характерологической особенностью больной была опиоидофобия. Пациентка всегда с опасением относилась к сильнодействующим препаратам, особенно к опиоидам, и категорически возражала против их использования. В качестве альтернативы опиоидным анальгетикам было решено назначить новый неопиоидный препарат тетрапептидной структуры тафалгин в комбинации с антинейропатическим средством — габапентиноидом прегабалином. В условиях дневного стационара пациентка получала утром тафалгин в дозе 4 мг подкожно 1 раз в день в течение 5 дней. Эффект анальгезии (оценка по нумерологической шкале боли 0–1 балл) сохранялся в течение 12–14 ч, что позволяло больной спокойно принимать воду, пищу и разговаривать. Вечером, когда нарастал отек и усиливался невропатический компонент боли, пациентка принимала прегабалин в дозе 75 мг 1 раз на ночь.

Проведенные реабилитационные мероприятия, адекватная анальгетическая терапия и полноценное питание способствовали быстрому регрессу лучевого мукозита, снижению остроты боли в течение недели на 50 %, что позволило отменить тафалгин через 5 дней; прием прегабалина был продолжен еще на 14 дней. В настоящее время пациентка полностью реабилитирована и не принимает никаких анальгетиков.

Заключение

Проблема безопасной и эффективной терапии боли на этапах противоопухолевого лечения остается актуальной. Она диктует необходимость разработки и регистрации для клинического применения новых обезболивающих препаратов различных фармакологических групп. Этот процесс не заканчивается, он эволюционирует, и мы стали свидетелями появления принципиально нового препарата тафалгина, уникальность которого состоит в его селективном воздействии на $\mu 1$ -опиоидные рецепторы. Его молекула не имеет обязательного структурного элемента всех опиоидов — бензольного кольца, соединенного с атомом азота. Она состоит из 4 аминокислот, но тем не менее полноценно

активирует антиноцицептивную систему, нарушая межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях центральной нервной системы, а также изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга [30]. Связывание тафалгина с опиоидными рецепторами обратимо, что нивелирует риск развития побочных эффектов, связанных с гиперактивацией этих рецепторов. Поэтому при довольно высокой эффективности данный препарат не имеет побочных эффектов, характерных для лекарственных средств опиоидного ряда. Это свойство позволяет отсрочить использование классических опиоидов на этапах противоопухолевого лечения.

Представленный клинический пример демонстрирует вариант полноценного контроля сильной орофациальной боли, вызванной лучевым мукозитом, без использования наркотических анальгетиков. Проводимое в настоящее время постмаркетинговое исследование препарата тафалгин «НИКИТА» даст более полное представление о его эффективности и переносимости при использовании не только в онкологии, но и в гематологии, паллиативной медицине, а также при терапии острой боли после хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. van den Beuken—van Everdingen M.H., Hochstenbach L.M., Joosten E.A. et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1070–90. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
2. van den Beuken—van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437–49. DOI: 10.1093/annonc/mdm056
3. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.-J. et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2012;62:400–22. DOI: 10.3322/caac.21157
4. Epstein J.B., Wilkie D.J., Fischer D.J. et al. Neuropathic and nociceptive pain in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. *Head Neck Oncol* 2009;1:26. DOI: 10.1186/1758-3284-1-26
5. Romero-Reyes M., Salvemini D. Cancer and orofacial pain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(6):665–71. DOI: 10.4317/medoral.21515
6. Schmidt B.L. What pain tells us about cancer. *Pain* 2015;156(1):32–4. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000099
7. Epstein J.B., Elad S., Eliav E. et al. Orofacial pain in cancer: part II — clinical perspectives and management. *J Dent Res* 2007;86(6):506–18. DOI: 10.1177/154405910708600605
8. Benoliel R., Epstein J., Eliav E. et al. Orofacial pain in cancer: part I — mechanisms. *J Dent Res* 2007;86(6):491–505. DOI: 10.1177/154405910708600
9. Johnston M., Yu E., Kim J. Perineural invasion and spread in head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(3):359–71. DOI: 10.1586/era.12.9
10. Binmadi N.O., Basile J.R. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncol* 2011;47(11):1005–10. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.002
11. Connelly S.T., Schmidt B.L. Evaluation of pain in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Pain* 2004;5(9):505–10. DOI: 10.1016/j.jpain.2004.09.002
12. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (пересмотрены в 2023 г.). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/400_2. Clinical Guidelines “Chronic pain syndrome in adult patients in need of palliative care” (revised in 2023). (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/400_2.
13. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO (пересмотрены в 2022 г., с поправками 2023 г.). Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>. Recommendations on RUSSCO supportive and accompanying therapy (revised in 2022, with amendments in 2023). (In Russ.). Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>.
14. von Gunten C.F. Pathophysiology of pain in cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(1):12–8. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31821218a7.
15. Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2014;2(3):337–40. DOI: 10.3892/mco.2014.253
16. Brook I. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer Radiother* 2021;25(5):507–13. DOI: 10.1016/j.canrad.2021.02.001
17. Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии Минздрава России», 2022. 514 с. National Guidelines for Palliative care in Oncology. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Institute — branch of the “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. 514 p.

18. Chen S.-C. Oral dysfunction in patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Nurs Res* 27(6):58. DOI:10.1097/jnr.000000000000036
19. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В. и др. Результаты внедрения индивидуальной программы сопровождения химиолучевой терапии у пациентов с опухолями головы и шеи. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(4):60–73. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-60-73
Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V. et al. Results of implementation of a program of individual support of chemoradiation therapy in patients with head and neck tumors. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):60–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-60-73
20. Геворков А.Р., Бойко А.В., Каприн А.Д. Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) больных опухолями головы и шеи. Современное состояние проблемы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2022;67(1):65–76. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-65-76
Gevorkov A.R., Boyko A.V., Kaprin A.D. Stereotactic radiation therapy (SBRT) in patients with head and neck tumors. The current state of the problem. *Medical Radiology and Radiation Safety* 2022;67(1):65–76. (In Russ.). DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-65-76
21. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В. и др. Новые клинические рекомендации Всемирной организации здравоохранения по терапии онкологической боли у взрослых и подростков. *Research'n Practical Medicine Journal* 2021;8(2):90–108. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-2-9
Kaprin A.D., Abuzarova G.R., Nevzorova D.V. et al. New WHO guidelines for cancer pain in adults and adolescents. *Research and Practical Medicine Journal* 2021;8(2):90–108. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-2-9
22. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орорфарингеальной области. *Опухоли головы и шеи* 2016;6(3):12–21. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-22-32
Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V., Shashkov S.V. Basic principles of managing radiation and drug induced mucositis and dermatitis for oropharyngeal squamouscell carcinoma. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2016;6(3):12–21. (In Russ.). DOI: https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2016-6-3-22-32
23. Epstein J.B., Hong C., Logan R.M. et al. A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18(8):1023–31. DOI: 10.1007/s00520-010-0897-7
24. Taylor J.C., Terrell J.E., Ronis D.L. et al. Disability in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:764–9. DOI: 10.1001/archotol.130.6.76
25. Thompson T.L., Pagedar N.A., Karnell L.H., Funk G.F. Factors associated with mortality in 2-year survivors of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol* 2011;137(11):1100–5. DOI: 10.1001/archoto.2011.179
26. Yang X., Yang X., Wang W. et al. Primary first bite syndrome of the parotid gland: case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2022;101(7):468–73. DOI: 10.1177/0145561320962584
27. Ghosh A., Mirza N. First bite syndrome: our experience with intraparotid injections with botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 2016;126(1):104–7. DOI: 10.1002/lary.25571
28. Linkov G., Morris L.G., Shah J.P., Kraus D.H. First bite syndrome: incidence, risk factors, treatment, and outcomes. *Laryngoscope* 2012;122(8):1773–8. DOI: 10.1002/lary.23372
29. Blakaj A., Bonomi M., Gamez M.E., Blakaj D.M. Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data. *Oral Oncol* 2019;95:29–34. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.013
30. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2022;11(5):38–48. DOI: 10.17116/onkolog20221105138
Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2022;11(5):38–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105138
31. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva:

Вклад авторов

Г.Р. Абузарова: поиск источников литературы по теме статьи, научное редактирование;
Р.Р. Сарманаева: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Г.С. Алексеева: научное редактирование;
А.Р. Геворков, С.В. Кузнецов: поиск источников литературы по теме статьи;
Д.А. Зарецкая, Н.А. Федоренко: ведение пациентки.

Authors' contribution

G.R. Abuzarova: search for literature sources on the topic of the article, scientific editing;
R.R. Sarmanaeva: literature review on the topic of the article, article writing;
G.S. Alekseeva: scientific editing;
A.R. Gevorkov, S.V. Kuznetsov: search for sources of literature on the topic of the article;
D.A. Zaretskaya, N.A. Fedorenko: patient management.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Р. Абузарова / G.R. Abuzarova: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>
Р.Р. Сарманаева / R.R. Sarmanaeva: <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>
Г.С. Алексеева / G.S. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0001-8204-9032>
С.В. Кузнецов / S.V. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>

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

Н.А. Федоренко / N.A. Fedorenko: <https://orcid.org/0009-0006-0484-8414>

Д.А. Зарецкая / D.A. Zaretskaya: <https://orcid.org/0009-0008-2770-89921>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. 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 gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 21.09.2023. Принята к публикации: 16.10.2023.

Article submitted: 21.09.2023. Accepted for publication: 16.10.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-51-62>

Внутриопухолевая молекулярная гетерогенность астроцитом и олигодендроглиом grade 3 и ее значение в прогнозе заболевания

П.В. Никитин¹, А.Ю. Беляев², Г.Р. Мусина³, Г.Л. Кобяков², И.Н. Пронин², Д.Ю. Усачев²

¹Хьюстонский университет; 4849 Калхун-роуд, Хьюстон 77004, Техас, США;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская, 16;

³Медицинский колледж Бэйлора; 1 Бэйлор Плаза, Хьюстон 77030, Техас, США

Контакты: Артем Юрьевич Беляев belyaev@nsi.ru

Введение. Злокачественные опухоли головного мозга, такие как астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 (анapластические астроцитомы и анапластические олигодендроглиомы), характеризуются высокой агрессивностью и представляют собой серьезную клиническую проблему. Данная работа посвящена оценке внутриопухолевой гетерогенности этих новообразований и ее влияния на прогноз заболевания.

Цель исследования – изучение свойств внутриопухолевой гетерогенности, в частности морфологических критериев, таких как некрозы, сосудистая пролиферация, митозы, и мутаций в наиболее значимых для прогрессирования глиом генах в группах астроцитом и олигодендроглиом grade 3, а также анализ прогностической значимости этих показателей.

Материалы и методы. В исследование включены 389 пациентов с *IDH*-мутантными анапластическими астроцитомами и 200 пациентов с анапластическими олигодендроглиомами. Средний индекс мечения Ki-67 для астроцитом составил 12,78 %, для олигодендроглиом – 8,54 %.

Результаты. Наличие сосудистой пролиферации, некроза, более 20 % площади препарата, занятой саркомоподобными участками, а также количество митозов существенно влияли на показатели не только безрецидивной, но и общей выживаемости пациентов. В клинических условиях мутации в промоторе гена *TERT*, амплификация и мутация гена *EGFR*, делеция генов *CDKN2A* и *TP53* оказывали значительное негативное влияние на эти показатели.

Заключение. По результатам single-cell секвенирования РНК выявлены дополнительные факторы прогрессирования рассматриваемых опухолей и повышения их злокачественного потенциала, в том числе наличие саркомоподобных участков, а также мутаций в генах *TERT*, *EGFR*, *CDKN2A* и *TP53*.

Ключевые слова: астроцитом grade 3, олигодендроглиом grade 3, внутриопухолевая гетерогенность, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Никитин П.В., Беляев А.Ю., Мусина Г.Р. и др. Внутриопухолевая молекулярная гетерогенность астроцитом и олигодендроглиом grade 3 и ее значение в прогнозе заболевания. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):51–62. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-51-62>

Intra-tumoral molecular heterogeneity of grade 3 astrocytomas and oligodendrogliomas and its significance in disease prognosis

P.V. Nikitin¹, A.Yu. Belyaev², G.R. Musina³, G.L. Kobayakov², I.N. Pronin², D.Yu. Usachev²

¹University of Houston; 4849 Calhoun Road, Houston 77004, Texas, USA;

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, of the Ministry of Health of Russia; 16, 4th Tverskaya-Yamskaya, Moscow 125047, Russia;

³Baylor Medical College, 3; 1 Baylor Plaza, Houston 77030, Texas, USA

Contacts: Artem Yuryevich Belyaev belyaev@nsi.ru

Introduction. Malignant brain tumors, such as anaplastic astrocytomas and anaplastic oligodendrogliomas grade 3, are characterized by high aggressiveness and pose a serious clinical problem. This study focuses on assessing intratumoral heterogeneity in anaplastic astrocytomas and anaplastic oligodendrogliomas and its impact on disease prognosis.

Aim. To study characteristics of intratumoral heterogeneity, in particular such morphological criteria as necrosis, vascular proliferation, mitoses, and mutations in the most significant for glioma progression genes in the groups of grade III astrocytomas and oligodendrogliomas, as well as analysis of prognostic significance of these parameters.

Materials and methods. The study included 389 patients with *IDH*-mutant astrocytomas and 200 patients with oligodendrogliomas. The mean Ki-67 labeling index of astrocytomas was 12.78 %, while that of oligodendrogliomas was 8.54 %.

Results. The presence of vascular proliferation, necrosis, of more than 20 % of the area of the specimen occupied by sarcomatous-like areas and the number of mitoses significantly affected not only disease-free survival but also overall survival of patients. In the clinical setting, mutations in the *TERT* promoter gene, amplification and mutation of the *EGFR* gene, deletion of the *CDKN2A* gene, and *TP53* gene had a significant negative impact on recurrence-free and overall survival.

Conclusion. The results of single-cell RNA sequencing showed additional factors, including sarcomatous-like areas, as well as *TERT*, *EGFR*, *CDKN2A* and *TP53* mutations, in the progression of the tumors under consideration and in ensuring an increase in their malignant potential.

Keywords: astrocytoma grade 3, oligodendroglioma grade 3, intra-tumoral heterogeneity, overall survival, progression-free survival

For citation: Nikitin P.V., Belyaev A.Yu., Musina G.R. et al. Intra-tumoral molecular heterogeneity of grade 3 astrocytomas and oligodendrogliomas and its significance in disease prognosis. *Opukholy golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(3):51–62. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-51-62>

Введение

Современное представление о диффузных глиомах в диагностическом аспекте постепенно, с каждой последующей классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приводится в соответствие с фундаментальными свойствами новообразований в молекулярно-генетической плоскости, в которой определяющими являются механизмы развития заболевания. Рассматривать данные механизмы можно с различных сторон; ключевым в последнее время становится патогенетический подход, поскольку он позволяет изучать опухоли не просто как отдельные, отграниченные нозологические единицы с некими наборами молекулярных признаков, но и как результат закономерной эволюции новообразования, прошедшего определенные этапы прогрессирования, приобретения новых молекулярных характеристик и соответствующих им функциональных свойств. Подобная трассировка патогенетического пути опухоли от ранних предшественников до полноценных опухолевых клеточных клонов, присутствующих в симптомном новообразовании, позволяет более точно и с большей комплаентностью транслировать достижения в диагностике и лечении опухолей в клиническую практику [1].

Цель исследования — изучение свойств внутриопухолевой гетерогенности, в частности морфологических критериев, таких как некрозы, сосудистая пролиферация, митозы, и мутаций в наиболее значимых для прогрессирования глиом генах в группах астроцитом и олигодендроглиом grade 3 — морфологической, молекулярно-генетической, в том числе в аспекте прогностической значимости этих показателей.

Материалы и методы

В исследование вошли 389 пациентов с анапластическими астроцитомами (АА) и 200 пациентов с ана-

пластическими олигодендроглиомами (АО), прооперированные в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в 2017–2020 гг. Средний возраст больных АА (179 (46 %) женщин и 210 (54 %) мужчин) составил 40,85 года (от 18 до 75 лет), больных АО (115 (57,5 %) женщин и 85 (42,5 %) мужчин) — 44,4 года (от 19 до 75 лет).

Гистологическое исследование. Подготовка гистологических препаратов проводилась по стандартной схеме [2]. Каждый полученный препарат проходил оценку тремя опытными патологами, компетентными в сфере нейропатологии. Патогистологический диагноз устанавливался в строгом соответствии с диагностическими критериями классификации ВОЗ опухолей центральной нервной системы 2016 г. 4-го пересмотра.

Иммуногистохимическое исследование. Материал парафиновых блоков с фиксированными в нем фрагментами новообразования использовали для изготовления срезов толщиной 3 мкм, далее проводилось иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами против антигена Ki-67 человека (CONFIRM anti-Ki67, Roche-Ventana, США) по ранее описанной методике [3]. Для подсчета индекса мечения (ИМ) Ki-67 применяли стандартную методику — выявление процента клеток с положительной экспрессией рассматриваемого маркера.

Иммунофлуоресцентный анализ. Материал парафиновых блоков с фиксированными в нем фрагментами новообразования использовали для изготовления срезов толщиной 3 мкм. Сначала проводили депарафинирование и регидратирование срезов с помощью их последовательного погружения в ксилол, 100, 95, 70 и 50 % этанол, деионизированную воду. После этого срезы высушивали в термостате при 45 °С. Далее проводили их инкубирование с первичными моноклональными антителами к NMDA-рецепторам глутамата

(Sigma-Aldrich, США) с метками зеленого цвета, разведенными в 1 % растворе PBS, при комнатной температуре в течение 1–2 ч. Затем образцы инкубировали в течение ночи при 4 °C во влажной камере. После этого срезы дважды промывали 1 % раствором PBS-T в течение 10 мин. Далее добавляли флуоресцентную метку конъюгированного вторичного антитела, разведенного в 1 % растворе PBS, и инкубировали при комнатной температуре в течение 1–2 ч. Затем срезы дважды промывали 1 % раствором PBS-T в течение 10 мин и наносили краситель DAPI. После инкубации с красителем слайды промывали 1 раз в течение 5 мин PBS. Далее препараты подвергались конфокальной лазерной сканирующей микроскопии с использованием конфокальной микроскопической системы ApeRio VERSA (Leica, Германия).

Полимеразная цепная реакция. Сначала проводилось выделение тотальной РНК из всех фрагментов новообразования с помощью набора RNeasy FFPE Kit (Qiagen, Германия) согласно рекомендациям производителя. Далее выполнялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) по описанной ранее методике [3]. Ген β -актина использовали в качестве внутреннего стандарта, и данные выражали как отношение матричной РНК (мРНК) NMDA-рецепторов глутамата к мРНК β -актина.

Секвенирование. Для проведения полноэкзомного секвенирования ДНК из всей когорты были случайным образом выбраны 208 больных с АА и 122 – с АО. ДНК выделялась из опухолевого материала с помощью DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen, Германия). Целостность ДНК и размер фрагментов были определены на биоанализаторе (Harvard Bioscience, США). Процедура полноэкзомного секвенирования ДНК проводилась по ранее описанной методике с помощью прибора NextSeq 1000 (Illumina, США) [4]. Также был выполнен анализ покрытия с помощью пакета R bioconductor TEQC, который вычисляет соотношение считываний с целевыми и нецелевыми значениями, покрытие на целевую область, а также среднее покрытие на образец. Графики изменения числа копий созданы с помощью пакета R bioconductor seqCNA.

Single-cell секвенирование. Для реализации преданалитических стадий применяли приведенный выше протокол секвенирования. Количественно выраженность экспрессии определяли по формуле:

$$E_{i,j} = \log^2 \left(\frac{\text{TPM}_{i,j}}{10} + 1 \right),$$

где $\text{TPM}_{i,j}$ относится к количеству транскриптов на миллион для гена i в образце j , рассчитанному с помощью RSEM.

Значения TPM делились на 10, поскольку выявлялась сложность библиотек отдельных клеток порядка 100 000 транскриптов. Для каждой клетки рассчитывались 2 меры качества: количество генов, для которых

было картировано хотя бы одно чтение, и средний уровень экспрессии курируемого списка генов домашнего хозяйства. Затем проводилось консервативное исключение всех клеток с менее чем 2500 обнаруженными генами или со средним уровнем экспрессии генов домашнего хозяйства ниже 2,5 единицы в клетке. Для других клеток рассчитывали совокупную экспрессию каждого гена по формуле:

$$Ea_{(i)} = \log^2 (\text{average} (\text{TPM}_{i,1...n}) + 1).$$

Для остальных клеток и генов выявляли относительную экспрессию с центрированием уровней экспрессии в клетке.

Результаты

Морфологическое исследование анапластических астроцитом

Мутацию в гене *IDH1* (АА *IDH*-мут) несли 225 (57,84 %) новообразований астроцитарного ряда, не имели мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* (АА *IDH*-дт) 164 (42,16 %) опухоли. Усредненная патогистологическая картина астроцитарных глиом включала в себя диффузно инфильтрирующее новообразование глиальной гистеоархитектоники с повышенной митотической активностью: среднее число митозов в АА *IDH*-мут составило $4,42 \pm 0,80$ на 10 полей зрения при большом увеличении, при этом в АА *IDH*-дт митотическая активность составила $4,48 \pm 0,82$ на 10 полей зрения при большом увеличении. Также наблюдалась отчетливая ядерная атипия, которая выявлена в 82,41 % АА *IDH*-мут и 83,22 % АА *IDH*-дт (рис. 1).

Еще один характерный признак АА – высокая плотность клеточного слоя – выявлен в 76,38 % АА *IDH*-мут и 76,51 % АА *IDH*-дт. Крупные уродливые ядра встречались в 42,21 % АА *IDH*-мут, что было значительно выше по сравнению с АА *IDH*-дт, в которых этот признак наблюдался в 35,57 % случаев ($p = 0,004$). Значительные внутриопухолевые колебания формы ядра – пойкилоцитоз – выявлены в 54,27 % АА *IDH*-мут и 52,34 % АА *IDH*-дт. Маргинация хроматина в ядре определялась в значительном количестве в 36,18 % АА *IDH*-мут, что было ниже чем в АА *IDH*-дт, в которых данная особенность встречалась в 41,16 % случаев ($p = 0,002$). Многоядерные клетки в опухолевой ткани также значительно чаще наблюдались в АА *IDH*-дт по сравнению с АА *IDH*-мут ($p = 0,002$) наравне с патологическими митозами, выявленными в 38,19 % АА *IDH*-мут и 42,95 % АА *IDH*-дт ($p < 0,001$). В то же время в соответствии с патогистологическими критериями диагностики АА ни в АА *IDH*-мут, ни в АА *IDH*-дт не были определены микроваскулярная пролиферация и некротические фрагменты (см. рис. 1).

Дополнительная характеристика ткани образцов с помощью иммуногистохимического анализа

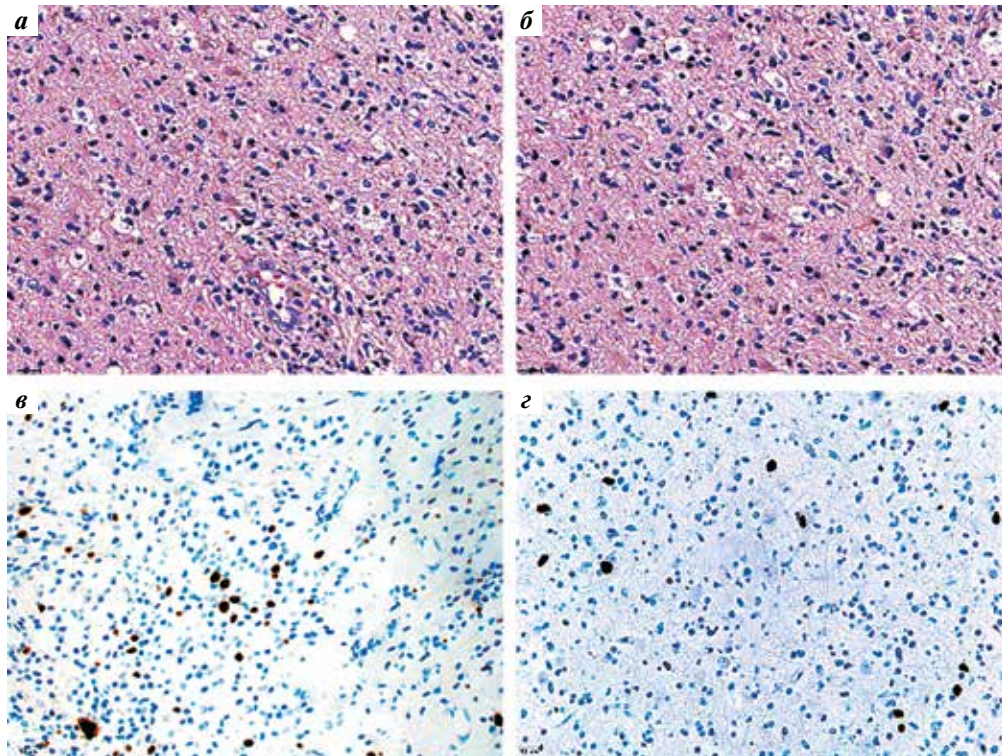


Рис. 1. Классическая гистологическая картина астроцитомы, grade 3: а, б — окраска гематоксилином и эозином, в, з — иммуногистохимическое исследование выраженности экспрессии маркера Ki-67

Fig. 1. Classical histological pathological picture of astrocytoma, grade 3: а, б — hematoxylin and eosin staining; в, з — immunohistochemical study of the expression of the Ki-67 marker

показала, что пролиферативный потенциал АА *IDH*-дт, выраженный в среднем ИМ Ki-67 $12,78 \pm 2,42$ %, был значительно выше пролиферативного потенциала АА *IDH*-мут, в которых ИМ Ki-67 в среднем составил $8,54 \pm 2,48$ % ($p < 0,001$) (см. рис. 1).

С помощью регрессионного анализа было показано, что число митозов и патологических митозов оказывало значимое влияние как на показатели безрецидивной ($p = 0,024$ и $0,028$ соответственно), так и общей выживаемости ($p < 0,001$ для всех типов митозов). Кроме того, ИМ Ki-67 также значительно влиял на эти показатели ($p < 0,001$ для всех типов выживаемости) (рис. 2).

Морфологическое исследование анапластических олигодендроглиом

Мутацию в гене *IDH1* имели 90,48 % АО, в то время как 9,52 % новообразований не несли мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*. В большинстве случаев, вошедших в настоящую работу, для АО выявлялась классическая патогистологическая картина, включавшая в себя диффузно инфильтрирующее глиальное новообразование со значительно повышенной плотностью клеточного слоя, которая была характерна для 88,89 % образцов (рис. 3). В массе своей в опухолевых клетках определялись типичные признаки олигодендроглиальной

дифференцировки, в том числе округлые гиперхромные ядра, перинуклеарные светлые ободки цитоплазмы и несколько клеточных отростков. В 84,12 % случаев присутствовали очаговые микрокальцификации.

Наблюдалась заметная пролиферативная митотическая активность: в АО *IDH*-мут она составила $6,48 \pm 1,28$ митоза на 10 полей зрения при большом увеличении, в АО *IDH*-дт данный параметр был достоверно выше и составил $8,48 \pm 1,34$ митоза на 10 полей зрения при большом увеличении ($p < 0,001$). Для некоторой части АО (12,69 % случаев) характерен выраженный клеточный плеоморфизм с наличием многоядерных гигантских клеток. Данная разновидность патогистологической картины получила название полиморфноклеточного варианта Цюльха, при этом рассматриваемый вариант намного чаще наблюдался в АО *IDH*-мут по сравнению с АО *IDH*-дт ($p < 0,001$). Также в 2,12 % случаев встречались саркомоподобные веретеновидные участки, т. е. присутствовали признаки так называемого патогистологического варианта олигосаркомы; все рассматриваемые случаи принадлежали когорте АО *IDH*-дт. Характерный сосудистый рисунок с наличием ветвящихся капилляров довольно отчетливо выявлялся в 64,55 % случаев. Патологическая микроваскулярная пролиферация определена в 56,08 % АО, причем в АО *IDH*-дт рассматриваемый признак

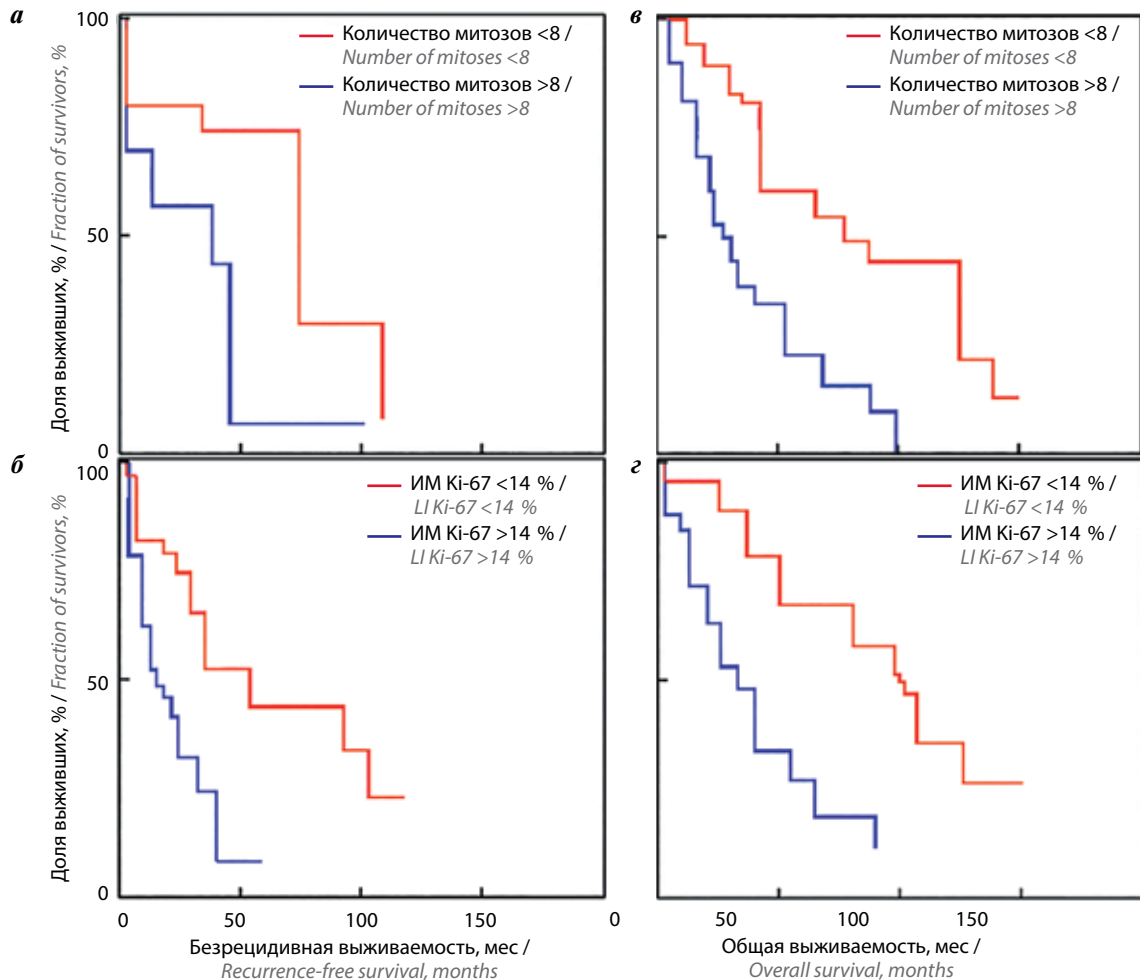


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость (а, б) и общая выживаемость (в, г) при диффузных глиомах с различными уровнями митотической активности и выраженности маркера Ki-67. Кривые Каплана–Мейера. ИМ – индекс мечения

Fig. 2. Recurrence-free survival (a, б) and overall survival (в, г) in diffuse gliomas with varying mitotic activity level and Ki-67 proliferation marker. Kaplan–Meier curves; LI – labeling index

встречался намного чаще по сравнению с АО *IDH*-мут ($p < 0,001$). В зонах опухолевой инфильтрации коры в 60,32 % случаев наблюдалось образование вторичных структур в форме перинейронального сателлитоза. Следует заметить, что в 35,09 % АО *IDH*-мут встречались палисадные некрозы, напоминающие таковые при глиобластоме, в то время как в АО *IDH*-дт данный признак встречался намного чаще – в 38,89 % случаев ($p < 0,001$). Наличие заметного астроцитарного патогистологического компонента, включающего не менее 20 % клеточной массы, было характерно для 48,68 % новообразований (рис. 3).

Для более подробного рассмотрения пролиферативного профиля новообразований были проанализированы результаты определения ИМ Ki-67, продемонстрировавшие значимое превосходство АО *IDH*-дт со средним ИМ Ki-67 $14,82 \pm 2,26$ % над АО *IDH*-мут, в которых данный показатель составил $10,44 \pm 2,38$ % ($p < 0,001$).

Согласно результатам регрессионного анализа наличие сосудистой пролиферации, некрозов, более 20 % площади препарата, занятой саркомоподобными участками, и количество митозов значимо влияют на прогноз не только безрецидивной ($p = 0,008$ для саркомоподобных фрагментов, $p < 0,001$ для других показателей), но и общей выживаемости пациентов ($p = 0,006$ для саркомоподобных фрагментов, $p < 0,001$ для других показателей). Также стоит заметить, что ИМ Ki-67 значимо влиял на показатели безрецидивной и общей выживаемости ($p < 0,001$ для всех типов выживаемости) (рис. 4).

Молекулярно-генетическое исследование

Мутационный профиль астроцитом grade 3. В ходе полноэкзомного секвенирования АА выявлены существенные различия мутационного профиля АА *IDH*-мут и АА *IDH*-дт. Самой частой мутацией в АА *IDH*-мут была мутация в гене *ATRX*, которая встречалась в 94,48 % случаев. Далее по частоте выявляемости следовали

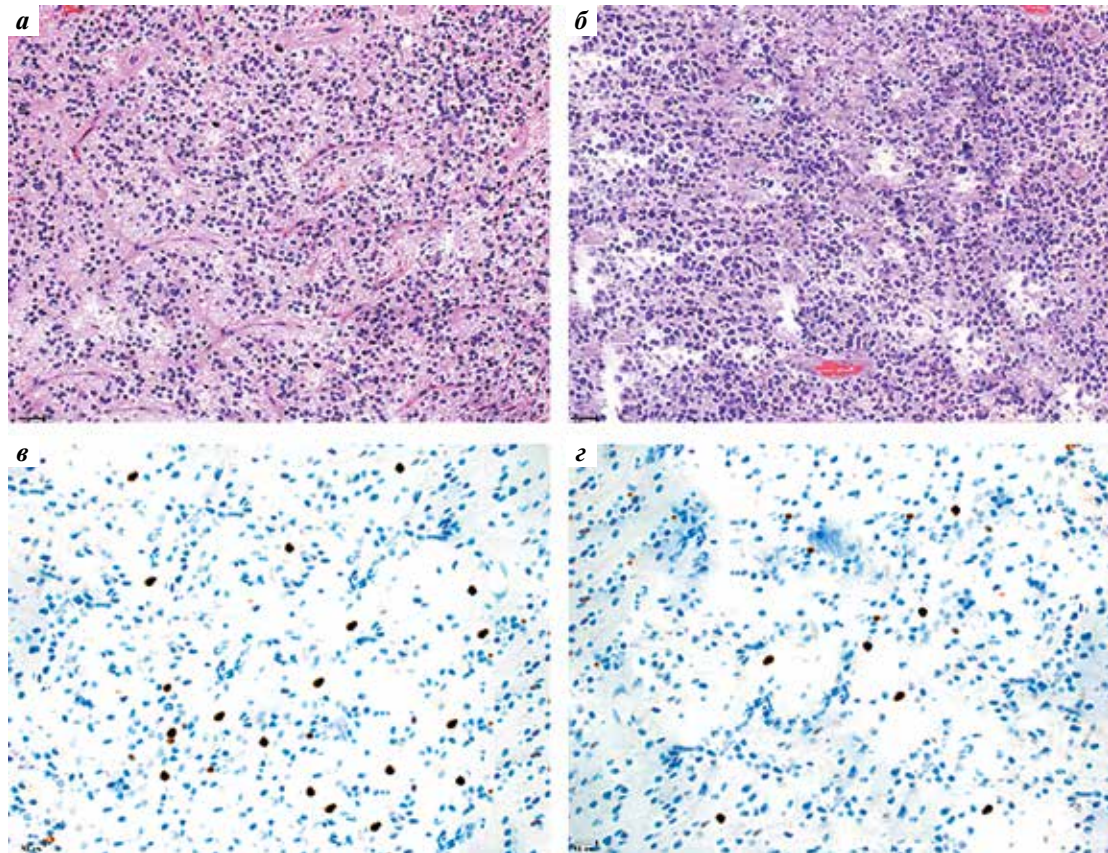


Рис. 3. Классическая гистологическая картина олигодендроглиомы grade 3: а, б — окраска гематоксилином и эозином; в, г — степень выраженности маркера Ki-67

Fig. 3. Classical histological picture of oligodendroglioma grade 3: а, б — stained with hematoxylin and eosin; в, г — the degree of expression of the Ki-67 marker

мутации в гене *TP53*, определяющиеся в 84,72 % случаев. Другие мутационные события были существенно более редкими и включали в себя делеции и мутации гена *CDKN2A* (2,08 % случаев), мутации и амплификации гена *PDGFRA* (2,08 % случаев), мутации промотора генов *TERT* и *PTEN* (1,38 % случаев), а также мутации в генах *EGFR* и *NF1* (0,69 % случаев). Характерно, что в АА *IDH*-дт чаще всего встречались мутация промотора гена *TERT* (80,76 % случаев), амплификации и мутации гена *EGFR* (61,54 % случаев), делеция *CDKN2A* (59,62 % случаев), мутации генов *TP53* (45,19 % случаев) и *PTEN* (32,69 % случаев). Реже наблюдались мутации генов *NF1* (29,81 % случаев), *PDGFRA* (25 % случаев) и *ATRX* (0,96 % случаев). Метилирование промотора гена *MGMT* определялось в 42,31 % АА *IDH*-мут и 55,77 % АА *IDH*-дт.

На показатели безрецидивной выживаемости значимое негативное влияние оказывали мутация промотора гена *TERT* ($p < 0,001$), амплификация и мутация гена *EGFR* ($p < 0,001$), делеция гена *CDKN2A* ($p < 0,001$), а также мутации генов *TP53* ($p = 0,004$) и *NF1* ($p = 0,002$), а на показатели общей выживаемости — мутация промотора гена *TERT* ($p < 0,001$), амплификация и мутация

гена *EGFR* ($p < 0,001$), делеция гена *CDKN2A* ($p = 0,002$) и мутация гена *NF1* ($p = 0,004$) (рис. 5).

Мутационный профиль олигодендроглиом grade 3.

В случае АО мутационный профиль также сильно зависел от наличия *IDH*-мутаций. В группе АО *IDH*-мут делеция 1p/19q встречалась в 88,89 % случаев, в то время как в группе АО *IDH*-дт — в 11,11 % случаев. В АО *IDH*-мут наиболее часто выявлялась мутация промотора гена *TERT* (94,74 % случаев). Гомозиготная делеция гена *CDKN2A* встречалась в 46,15 % случаев, мутация гена *FUBP1* — в 30,77 %, гена *NOTCH1* — в 26,92 % случаев. Более редко наблюдались мутации генов *PIK3CA* (17,31 % случаев), *PIK3R1* (7,69 % случаев), *TCF12* (5,77 % случаев) и *ARID1A* (3,85 % случаев). При этом метилирование промотора гена *MGMT* выявлялось в 43,68 % АО. Мутационный профиль АО *IDH*-дт характеризовался высокой встречаемостью мутации промотора гена *TERT* (83,33 % случаев), амплификации и мутации гена *EGFR* (77,78 % случаев), делеции гена *CDKN2A* (55,56 % случаев), мутаций генов *TP53* (61,11 % случаев) и *PTEN* (38,89 % случаев). В меньшей части новообразований определялись мутации генов *NF1* (33,33 % случаев), *PDGFRA* (27,78 %

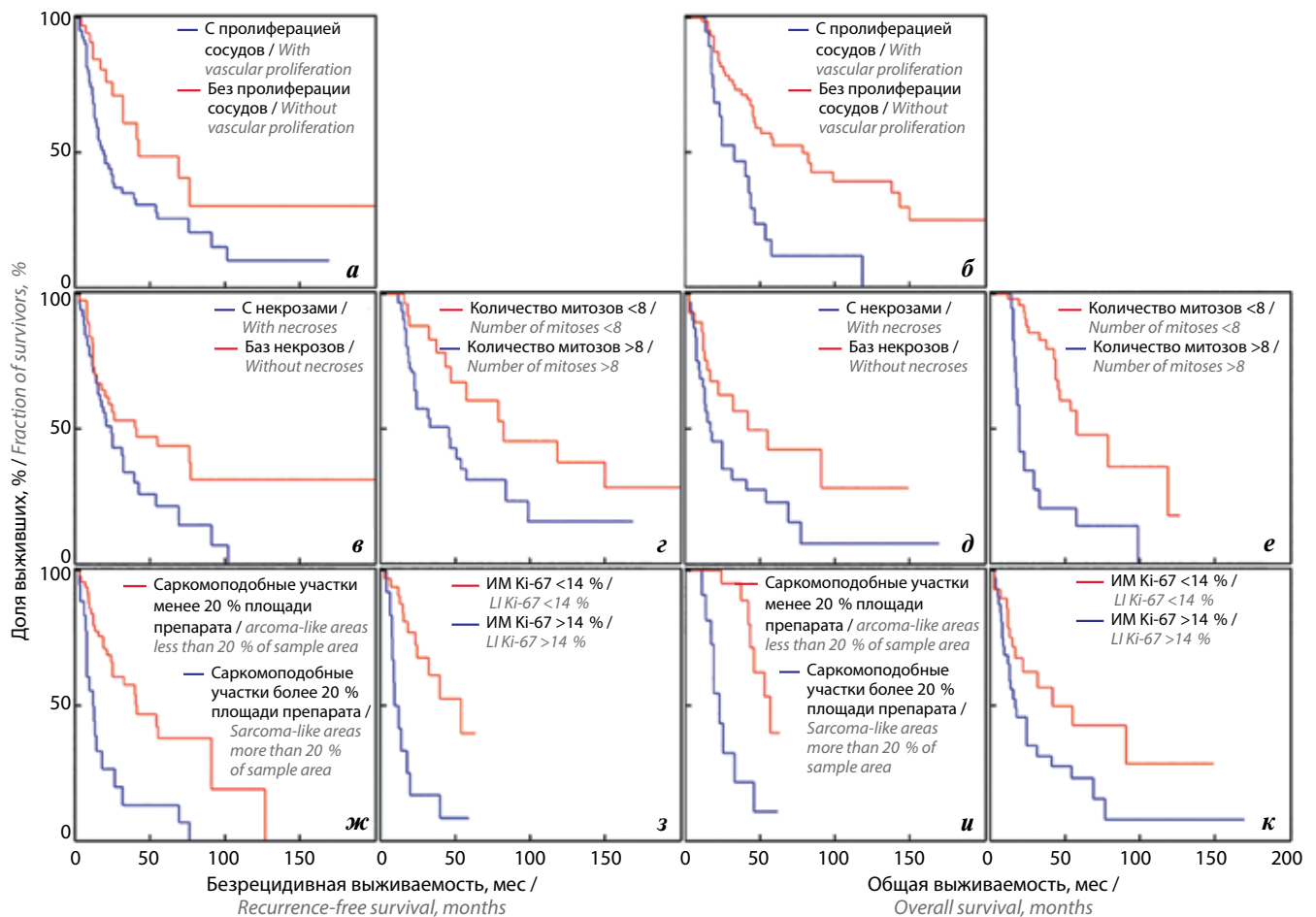


Рис. 4. Безрецидивная (а, в, г, ж, з) и общая (б, д, и, е, к) выживаемость пациентов с анапластическими олигодендроглиомами в зависимости от значимых патогистологических факторов, в том числе пролиферации сосудов (а, б), некрозов (в, г), количества митозов (д, е), наличия саркомоподобных патологических фрагментов (ж, з), пролиферативного маркера Ki-67 (и, к). Кривые Каплана–Мейера

Fig. 4. Recurrence-free (a, в, г, ж, з) and overall (б, д, и, е, к) survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas depending on significant pathohistological factors including number of vascular proliferation (а, б), necroses (в, г), number of mitoses (д, е), presence of sarcoma-like pathological fragments (ж, з), Ki-67 proliferative marker (и, к). Kaplan–Meier curves

случаев) и *ATRX* (0,96 % случаев). Метилирование промотора гена *MGMT* наблюдалось в 55,56 % новообразований.

При рассмотрении практических следствий фундаментальных закономерностей выявлено, что на показатели безрецидивной выживаемости значимое негативное влияние оказывали делеция генов *CDKN2A* ($p < 0,001$) и *PIK3CA* ($p = 0,002$), а на показатели общей выживаемости — также *CDKN2A* ($p < 0,001$) и *PIK3CA* ($p = 0,004$) (рис. 6).

Внутриопухолевая гетерогенность

Внутриопухолевая гетерогенность глиом с IDH1- и IDH2-мутациями. Изучен клеточно-популяционный состав АА *IDH*-мут (grade 3) и АО *IDH*-мут (grade 3) с помощью single-cell секвенирования РНК, и проведено сравнение полученных этим методом («Атлас ракового генома», The Cancer Genome Atlas) данных с результатами по диффузным глиомам (*IDH*-мут, grade 2).

Большую часть клеточной массы составили астроцитоподобные (АС-подобные) и олигодендроглиальноподобные (ОРС-подобные) клеточные популяции (в приблизительно равной пропорции), в качестве камбиального пула выступали proneuronal глиомные стволовые клетки (PGSC). При сравнении с диффузными глиомами (*IDH*-мут, grade 2) качественный состав клеточных популяций сохранялся, равно как и количественное соотношение АС-подобных и ОРС-подобных клеточных популяций. Тем не менее количество PGSC значимо возросло в диффузных глиомах *IDH*-мут grade 3 по сравнению с диффузными глиомами *IDH*-мут grade 2 ($p < 0,001$) (рис. 7).

Внутриопухолевая гетерогенность глиом без IDH1- и IDH2-мутаций. При рассмотрении состояния внутриопухолевой гетерогенности АА *IDH*-дт и АО *IDH*-дт выявлено продолжение намеченных ранее тенденций к сохранению паритета АС- и ОРС-подобных клеточных популяций, а также к дальнейшему значимому

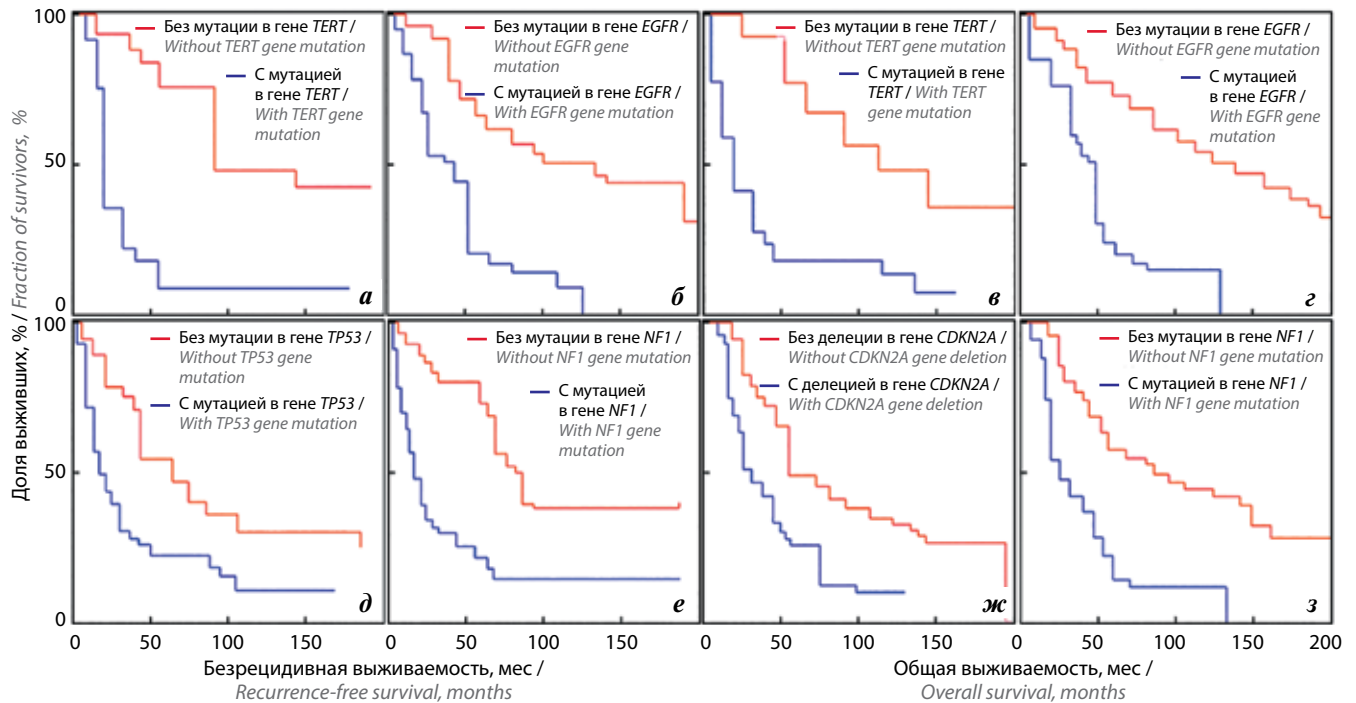


Рис. 5. Безрецидивная (а, б, д, е) и общая (в, г, ж, з) выживаемость пациентов с анапластическими астроцитомами в зависимости от значимых молекулярных факторов, в том числе от мутации гена *TERT* (а, б), амплификации и мутации гена *EGFR* (в, г), мутации генов *TP53* (д), *NF1* (е, ж), делеции гена *CDKN2A* (з). Кривые Каплана–Майера

Fig. 5. Recurrence-free (a, б, д, е) and overall (в, г, ж, з) survival in patients with anaplastic astrocytomas depending on significant molecular factors including *TERT* gene mutations (a, б), *EGFR* gene amplifications and mutations (в, г), *TP53* (д), *NF1* (е, ж) genes' mutations, *CDKN2A* gene deletions (з). Kaplan–Meier curves

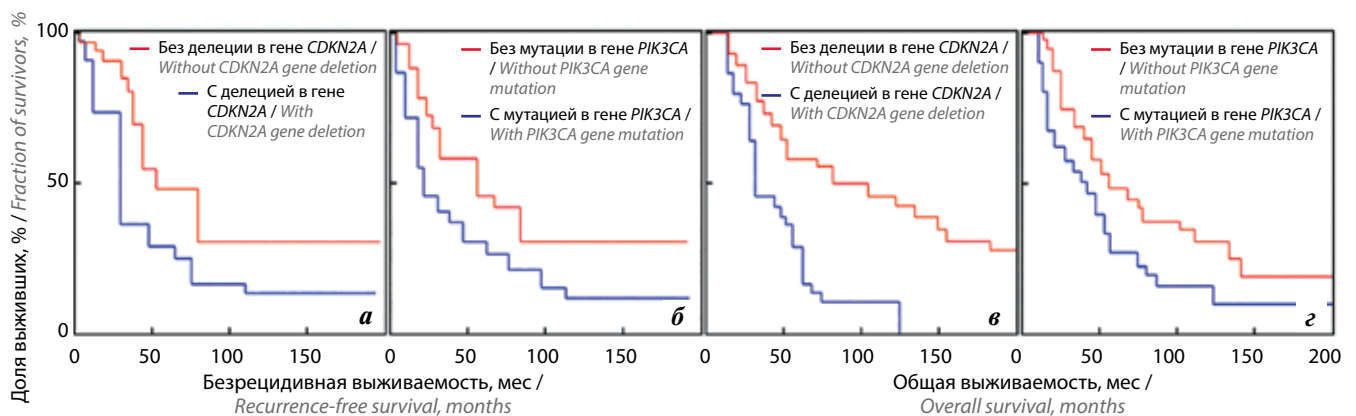


Рис. 6. Безрецидивная (а, б) и общая (в, г) выживаемость пациентов с анапластическими олигодендроглиомами в зависимости от значимых молекулярных факторов, в том числе делеции гена *CDKN2A* (а, б) и мутации гена *PIK3CA* (в, г). Кривые Каплана–Майера

Fig. 6. Recurrence-free (a, б) and overall (в, г) survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas depending on significant molecular factors including *CDKN2A* gene deletions (а, б) and *PIK3CA* gene mutations (в, г). Kaplan–Meier curves

увеличению числа PGSC. В то же время в большом количестве стала выявляться принципиально новая клеточная популяция — мезенхимальноподобных (MES-подобных) клеток, ранее в диффузных глиомах *IDH*-мут не наблюдавшаяся. При этом преимущественно определялось наличие клеток подтипа MES2 и лишь небольшое количество клеток подтипа MES1 (рис. 8).

Среднее значение активности экспрессии NMDA-рецепторов в опухолевых образцах составило $53,46 \pm 17,20$ (от 16,24 до 94,24). При сравнении этого показателя в группах *IDH*-положительных и *IDH*-отрицательных АА стало очевидно, что для *IDH*⁺-опухолей значение NMDA достоверно ниже, чем для *IDH*-отрицательных опухолей: $44,49 \pm 15,50$ против $62,42 \pm 13,90$ ($p < 0,001$).

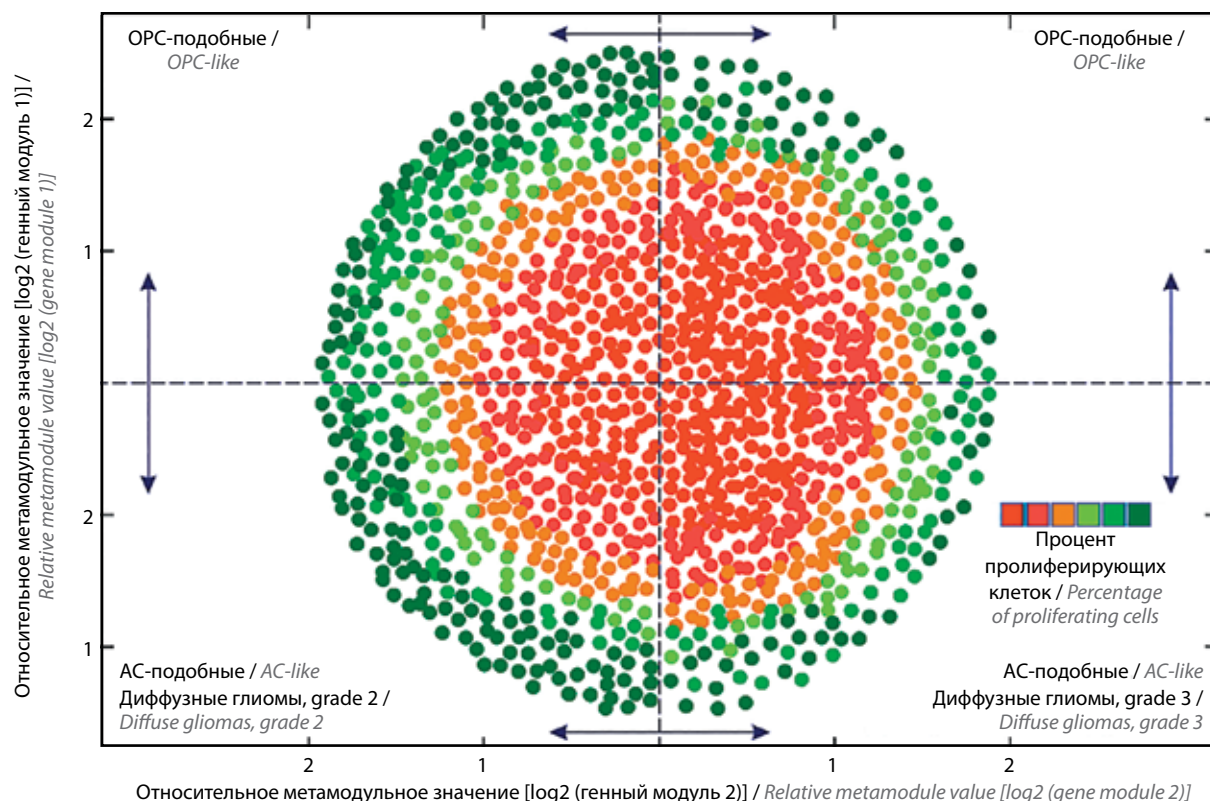


Рис. 7. Результаты single-cell секвенирования РНК астроцитом и олигодендроглиом с мутацией в генах *IDH1* и *IDH2*. На диаграмме каждая точка соответствует одной клетке, цвет точки демонстрирует пролиферативную активность клетки, положение по осям показывает степень дифференцировки клеточных элементов по суммарным молекулярным параметрам в виде относительных метамодульных значений, отражающих выраженность астроцитоподобной (АС-подобной) или олигодендроглиально-подобной (ОПС-подобной) клеточной дифференцировки

Fig. 7. Results of single-cell RNA sequencing of astrocytomas and oligodendrogliomas with mutations in *IDH1* and *IDH2* genes. Each dot on the diagram corresponds to a single cell, the color of the dot demonstrates the proliferative activity of the cell, and the position on the axes indicates the degree of differentiation of the cellular elements based on the overall molecular parameters in the form of relative meta-module values reflecting the expression of astrocyte-like (AC-like) or oligodendroglial-like (OPC-like) cellular differentiation

Распределение мРНК NMDA также было достоверно выше в группе опухолей без мутации *IDH1* (6,81 (6,14–8,46) против 4,54 (3,20–5,43); $p < 0,001$), что вполне ожидаемо.

Анализ зависимости распространенности опухолевого процесса (косвенного показателя объема опухоли) не продемонстрировал взаимосвязи между вовлечением в опухолевый процесс нескольких долей мозга и значением активности экспрессии NMDA в опухолевых клетках: 50,05 (37,79; 62,78) для пациентов с поражением 1 доли против 55,16 (44,62; 68,47) для больных с поражением 2 и более долей ($p = 0,235$).

Корреляционный анализ показал, что взаимосвязь между экспрессией NMDA-рецепторов и значением ИМ Ki-67 была статистически значима ($p = < 0,001$; коэффициент корреляции – 0,8829519). Ожидается, что распределение мРНК NMDA также продемонстрировало статистически достоверную взаимосвязь с ИМ Ki67 ($p < 0,001$; коэффициент корреляции – 0,8133192).

При сравнении показателей общей выживаемости в зависимости от распределения активности экспрессии NMDA-рецепторов, а также интенсивности экспрессии

мРНК этих рецепторов не было выявлено статистически достоверных различий при использовании какого-либо из 3 вышеуказанных тестов ($p = 0,13$). Также не обнаружено взаимосвязи показателей общей выживаемости и наличия *IDH1*-мутации в опухоли ($p = 0,18$). В ходе использования регрессии Кокса выяснилось, что высокий уровень мРНК NMDA-рецепторов является одним из наиболее значимых неблагоприятных предикторов выживаемости (рис. 9).

Любопытно, что экспрессия NMDA-рецепторов (и, соответственно, мРНК NMDA) четко коррелировала с показателями безрецидивной выживаемости, хотя, как сказано выше, не была ассоциирована с показателями общей выживаемости ($p = 0,0333$ по 3 различным тестам). При этом высокий уровень экспрессии NMDA-рецепторов выступал неблагоприятным предиктором, влияющим на риск развития рецидива.

Обсуждение

Полученные результаты представляют определенную фундаментальную и практическую научную ценность. В фундаментальной плоскости впервые подробно

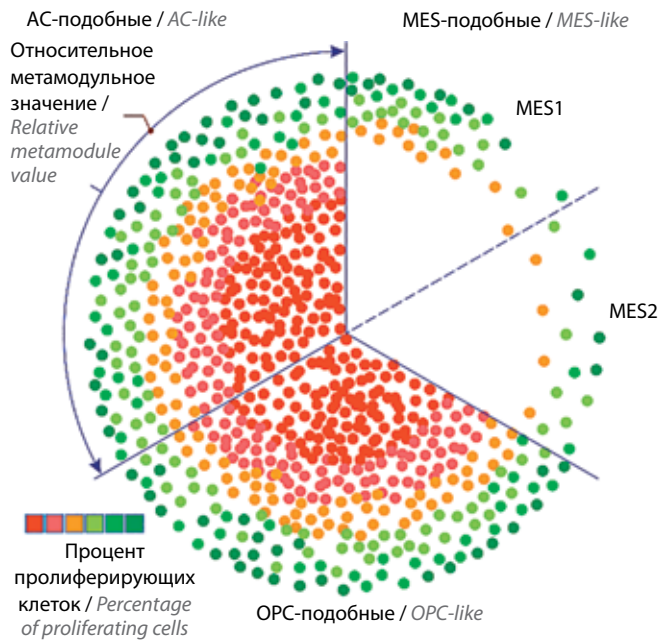


Рис. 8. Результаты single-cell секвенирования РНК астроцитом и олигодендроглиом без мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*. На диаграмме каждая точка соответствует одной клетке, цвет точки демонстрирует пролиферативную активность клетки, положение по осям, в том числе дуговым секторальным, показывает степень дифференцировки клеточных элементов по суммарным молекулярным параметрам в виде относительных метамодульных значений, отражающих выраженность астроцитоподобной, олигодендроглиальноподобной или мезенхимальноподобной (MES-подобной) клеточной дифференцировки с подразделением на 2 субтипа клеточных субпопуляций (MES1 и MES2)

Fig. 8. Results of single-cell RNA sequencing of astrocytomas and oligodendrogliomas without mutations in the *IDH1* and *IDH2* genes. Each dot on the diagram represents a single cell, the color of the dot demonstrates the proliferative activity of the cell, and the position on the axes, including the sectorial arc, shows the degree of differentiation of the cellular elements based on the overall molecular parameters in the form of relative meta-module values, reflecting the expression of astrocyte-like, oligodendrocyte-like, or mesenchymal-like (MES-like) cellular differentiation, with division into two subtypes as MES1 and MES2 cellular subpopulations

изучены различия между диффузными глиомами grade 3 астроцитарного и олигодендроглиального гистогенеза. Морфологические данные подтверждают ранее выявленные молекулярные закономерности, в том числе убедительно демонстрируют, что АА *IDH*-мут характеризуются более медленным и менее злокачественным течением по сравнению с АА *IDH*-дт [5]. В частности, наличие большего количества крупных уродливых ядер в АА *IDH*-мут служит признаком дегенеративных изменений, которые являются следствием регионарного регресса новообразования — классической патогенетической проекции относительно медленно растущих опухолей.

В то же время впервые показана значимость такого тонкого морфологического признака, как маргинация хроматина в ядре, зачастую остающегося вне подробного рассмотрения при проведении патогистологического анализа. Было продемонстрировано наличие

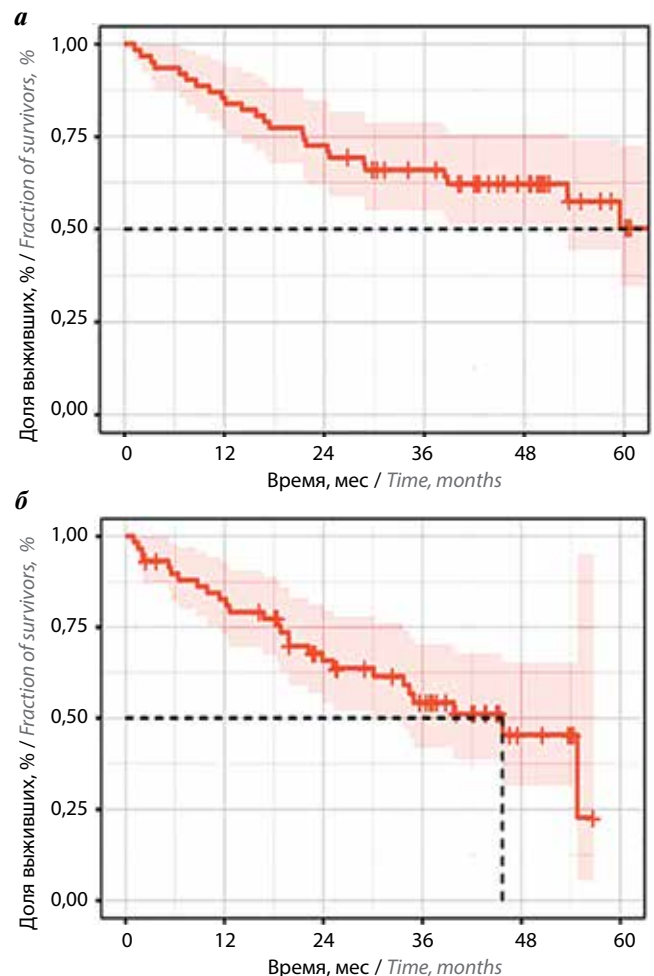


Рис. 9. Кривые Каплана–Мейера, отражающие общую (а) и безрецидивную (б) выживаемость пациентов с анапластическими глиомами в зависимости от активности NMDA-рецепторов глутамата

Fig. 9. Kaplan–Meier curves showing overall (a) and recurrence-free (б) survival of patients with anaplastic gliomas depending on glutamate NMDA receptor activity

фундаментальных различий по данному параметру между двумя принципиальными генетическими типами анапластических глиом, при этом преимущество по степени выраженности оказалось у АА *IDH*-дт, что, вероятнее всего, связано с более высокой активностью продукции РНК и метаболизма опухолевых клеток в данных новообразованиях и служит отражением их злокачественного характера. Более высокий потенциал малигнизации важен и для формирования многоядерных клеток: набирая слишком высокие темпы пролиферации, они успевают разделить лишь ядра, не подвергая демаркации цитоплазму. Морфологически это реализуется в формировании многоядерных клеток, согласно представленным в данной работе результатам, статистически значимо чаще встречающихся в более злокачественных АА *IDH*-дт. Данная закономерность ранее не была изучена и является морфологической новинкой. Та же причина, а именно высокая скорость

клеточного деления, обуславливает и большую частоту встречаемости в АА *IDH*-дт патологических митозов.

Анализ морфологических признаков клеток олигодендроглиом grade 3 также довольно определенно демонстрирует, что между АО *IDH*-мут и нозологически соседствующими им АО *IDH*-дт существует принципиальная разница не только в молекулярной плоскости. Патогистологическое исследование позволяет различить опухоли с мутациями в генах *IDH1* и *IDH2* и без них, но для точной диагностики требуется детальный морфологический анализ. Самым понятным и очевидным различием в данном случае выступает количество митозов, которое выше в АО *IDH*-дт по сравнению с АО *IDH*-мут, что характеризует более злокачественное их течение и более быстрое прогрессирование. В то же время подобно астроцитарным аналогам более доброкачественные АО *IDH*-мут содержат существенно больше полиморфноклеточных фрагментов, что также служит отражением процесса регионарной регрессии. Этого нельзя сказать о фрагментах новообразования с саркомоподобными свойствами, поскольку их присутствие говорит о таком патогенетическом процессе, как метapлазия, служащем проявлением высокой степени внутренней молекулярной пластичности опухоли, позволяющей ей трансформироваться в ткани другого гистогенеза. Это невозможно без глубоких внутренних перестроек генетического аппарата в векторе малигнизации. Хорошо демонстрирует меньший злокачественный потенциал АО *IDH*-мут по сравнению с АО *IDH*-дт, и более низкая выраженность сосудистой пролиферации, которая напрямую связана с важнейшими метаболическими факторами, является краеугольным камнем на путях патогенеза диффузных глиом и выступает принципиальным, а в нозологическом смысле нередко и основным критерием злокачественности процесса [6, 7]. Это можно сказать и о палисадных некрозах, которые характеризуются лишь тем, что находятся на более поздней морфологической стадии того же патогенетического пути.

Полученные в этом исследовании данные по морфологической картине новообразований уникальны и практически не имеют аналогов в мировой литературе. К тому же значимость результатов работы подтверждается тем, что большая часть рассмотренных выше морфологических параметров в определенной степени влияет на показатели выживаемости пациентов. На первый взгляд, этого нельзя сказать о молекулярно-генетических данных, они в целом скорее демонстри-

руют соответствие исследуемой когорты мировому литературному опыту [8, 9]. В данном исследовании на локальной группе пациентов подтверждена современная концепция гисто-молекулярной классификации диффузных глиом. Глиомы без мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* близки по свойствам и прогнозу к глиобластомам [9–12]. Однако стройная молекулярная теория начинает претерпевать существенные искажения и в конечном счете обретает новое патогенетическое измерение при изучении данных single-cell секвенирования.

В ходе клеточно-популяционного анализа мы получили данные, соответствующие результатам предшествующих научных работ. При этом была выявлена не описанная ранее особенность опухолей: АА *IDH*-дт и АО *IDH*-дт по своей популяционной структуре не аналогичны глиобластомам. В то же время в соответствии с высказанной ранее концепцией они должны быть как минимум очень близки к глиобластомам по данному параметру. Все дело в том, что, несмотря на схожесть мутационных профилей новообразований, наряду с близостью клинических аспектов в патогенетическом отношении АА *IDH*-дт и АО *IDH*-дт по сравнению с глиобластомами представляют собой отдельные новообразования, для которых характерен свой уникальный патогенетический путь. Дополнительным фактором прогрессирования рассматриваемых новообразований и обеспечения повышения их злокачественного потенциала выступают глутаматэргические рецепторные системы, способствующие распространению глиом в ткани головного мозга. К тому же согласно результатам нашего исследования существенную роль в данном процессе играют NMDA-рецепторы глутамата. В таком случае логично заключить, что для этих новообразований необходим свой собственный не только диагностический, но и лечебный подход, и это непременно должно приниматься в расчет при дальнейшей глубокой персонализации разработок в данной сфере.

Заключение

В ходе исследования были выявлены ключевые различия между диффузными глиомами grade 3 астроцитарного и олигодендроглиального типов. Морфологические данные согласуются с молекулярными данными и подтверждают более медленное и менее агрессивное течение АА с *IDH*-мутацией по сравнению с АА без нее. Эти результаты имеют как фундаментальную, так и практическую значимость.

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

1. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
2. Cardiff R.D., Miller C.H., Munn R.J. Manual hematoxylin and eosin staining of mouse tissue sections. *Cold Spring Harbor Protocols* 2014;2014(6):655–8. DOI: 10.1101/pdb.prot073411
3. Nikitin P.V., Musina G.R., Pekov S.I. et al. Cell-population dynamics in diffuse gliomas during gliomagenesis and its impact on patient survival. *Cancers* 2022;15(1):145–64. DOI: 10.3390/cancers15010145
4. Ravi R.K., Walton K., Khosroheidari M. MiSeq: a next generation sequencing platform for genomic analysis. *Methods Mol Biol* 2018;1706:223–32. DOI: 10.1007/978-1-4939-7471-9_12
5. Ceccarelli M., Barthel F.P., Malta T.M. et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell* 2016;164(3):550–63. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.028
6. Griveau A., Seano G., Shelton S.J. et al. A Glial signature and Wnt7 signaling regulate glioma-vascular interactions and tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2018;33(5):874–89.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.020
7. Venteicher A.S., Tirosh I., Hebert C. et al. Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in *IDH*-mutant gliomas by single-cell RNA-seq. *Science* 2017;355(6332):eaai8478. DOI: 10.1126/science.aai8478
8. Inoue S., Li W.Y., Tseng A. et al. Mutant *IDH1* downregulates ATM and alters DNA repair and sensitivity to DNA damage independent of TET2. *Cancer Cell* 2016;30(2):337–48. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.05.018
9. Berzero G., Di Stefano A.L., Ronchi S. et al. *IDH*-wildtype lower-grade diffuse gliomas: the importance of histological grade and molecular assessment for prognostic stratification. *Neuro-Oncology* 2021;23(6):955–66. DOI: 10.1093/neuonc/noaa258
10. Shirahata M., Ono T., Stichel Det al. Novel, improved grading system(s) for *IDH*-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathologica* 2018;136(1):153–66. DOI: 10.1007/s00401-018-1849-4
11. Galbraith K., Snuderl M. Molecular pathology of gliomas. *Surg Pathol Clin* 2021;14(3):379–86. DOI: 10.1016/j.path.2021.05.003
12. Xu W., Yang X., Hu X., Li S. Fifty-four novel mutations in the *NFI* gene and integrated analyses of the mutations that modulate splicing. *Int J Mol Med* 2014;34(1):53–60. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1756

Вклад авторов

П.В. Никитин: разработка дизайна и концепции исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

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

Г.Р. Мусина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Г.Л. Кобяков: разработка дизайна и концепции исследования;

И.Н. Пронин, Д.Ю. Усачев: редактирование.

Authors' contribution

P.V. Nikitin: development of the design and concept of the study, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, review of publications on the topic of the article;

A.Yu. Belyaev: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the text of the article, reviewing publications on the topic of the article;

G.R. Musina: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;

G.L. Kobaykov: development of design and research concept;

I.N. Pronin, D.Yu. Usachev: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.В. Никитин / P.V. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3223-4584>

А.Ю. Беляев / A.Yu. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>

Г.Р. Мусина / G.R. Musina: <https://orcid.org/0000-0002-9962-0909>

Г.Л. Кобяков / G.L. Kobaykov: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>

И.Н. Пронин / I.N. Pronin: <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Д.Ю. Усачев / D.Yu. Usachev: <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

Конфликт интересов. 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 ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» 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. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, of the Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 10.05.2023. **Принята к публикации:** 17.07.2023.

Article submitted: 10.05.2023. **Accepted for publication:** 17.07.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-63-71>

Анализ факторов, снижающих качество и результативность стоматологической сопроводительной терапии у онкологических пациентов

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

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

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

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

Введение. Одной из составляющих поддерживающей терапии в онкологии является стоматологическое сопровождение пациентов, эффективность которого на сегодняшний день недостаточна. Частота развития осложнений противоопухолевой терапии в полости рта у пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи достигает 100 %, что негативно отражается на прогнозе лечения и качестве жизни больных.

Цель исследования – анализ факторов, снижающих качество и результативность сопроводительной стоматологической терапии на основе клинических наблюдений кафедры общей и клинической стоматологии им. В.С. Дмитриевой ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических наблюдений кафедры общей и клинической стоматологии им. В.С. Дмитриевой на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии».

Результаты. К факторам, снижающим качество и результативность сопроводительной стоматологической терапии, относятся стоматологическая неподготовленность пациентов, которым назначено противоопухолевое лечение, крайне низкий уровень индивидуальной гигиены полости рта, а также недостаточное количество доступных высокоэффективных методов лечения и профилактики лучевых повреждений.

Отсутствие кадров, владеющих навыками оказания стоматологической помощи онкологическим пациентам на всех этапах маршрутизации (от постановки диагноза до реабилитации после завершения противоопухолевого лечения), является еще одним фактором низкой результативности сопроводительной терапии, на наш взгляд, самым значимым. Существующие клинические рекомендации, регламентирующие порядок обследования и лечения больных со злокачественными новообразованиями, не содержат подробных указаний для врачей-стоматологов о методах, подходах стоматологического сопровождения и необходимых для этого препаратах.

Заключение. Таким образом, среди факторов, снижающих качество и результативность стоматологического сопровождения, можно выделить организационные особенности (недооценка стоматологической подготовки и сопровождения пациентов на всех этапах противоопухолевого лечения), клинические факторы, а также образовательные составляющие (отсутствие подготовленных стоматологических кадров, владеющих навыками оказания помощи онкологическим больным).

Ключевые слова: стоматологическое сопровождение, оральный мукозит, факторы риска, стоматологическая подготовка

Для цитирования: Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н., Халиль Е.Ф. и др. Анализ факторов, снижающих качество и результативность стоматологической сопроводительной терапии у онкологических пациентов. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):63–71. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-63-71>

Analysis of some factors reducing the efficiency and effectiveness of dental accompanying therapy in cancer patients

A.M. Avanesov¹, E.N. Gvozdikova^{1,2}, E.F. Khalil², E.Yu. Kandakova², K.A. Avanesov¹

¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

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

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

Introduction. One of the areas of maintenance therapy in oncology is dental support for patients, the effectiveness of which is currently low. The prevalence of complications of anticancer treatment reaches 100 % of cases. This negatively affects the prognosis of the treatment of an oncological patient and the quality of his life.

Aim. To analyze the factors that reduce the effectiveness and efficiency of accompanying dental therapy.

Materials and methods. Retrospective analysis of clinical observations of the Department of General and Clinical Dentistry named after V.S. Dmitrieva was carried out on the basis of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.

Results. Factors decreasing the quality and effectiveness of accompanying dental therapy are dental unpreparedness of patients prescribed antitumor treatment, very low level of personal hygiene of the oral cavity, as well as insufficient number of available highly effective techniques for treatment and prevention of radiation injuries.

Absence of professionals having skills in dental care for oncological patients at all stages of routing (from diagnosis to rehabilitation after completion of antitumor treatment) is another factor contributing to low effectiveness of accompanying therapy and, in our opinion, the most significant. The current clinical guidelines governing the process of examination and treatment of patients with malignant tumors do not contain detailed instructions for dentists about the techniques, approaches of dental accompaniment, and the necessary medications.

Conclusion. Factors that reduce the effectiveness and efficiency of dental accompanying therapy have been identified: the lack of trained dental personnel with the skills to provide care to cancer patients; underestimation of the role of a dentist in solving general clinical problems; lack of a systematic approach to providing accompanying therapy to cancer patients; lack of continuity between the polyclinic link and the stationary.

Keywords: dental support, oral mucositis, risk factors, lack of trained dental personnel

For citation: Avanesov A.M., Gvozdkova E.N., Khalil E.F. et al. Analysis of some factors reducing the efficiency and effectiveness of dental accompanying therapy in cancer patients. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023; 13(3):63–71. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-63-71>

Введение

Согласно статистическим данным, онкологическая заболеваемость продолжает расти. В 2021 г. в Российской Федерации впервые выявлены 580 415 случаев злокачественных новообразований (у мужчин — 265 039, у женщин — 315 376). Рост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4,4 %. При этом число впервые обнаруженных заболеваний губы составило 1422 случая, полости рта — 6283, глотки — 4675. Распространенность опухолей полости рта в общей структуре онкологических заболеваний составляет 2,4 % [1].

Несмотря на относительно небольшую распространенность злокачественных опухолей полости рта и глотки в общей структуре онкологических заболеваний, орфарингеальные локализации злокачественных новообразований (ЗНО) являются клинически и социально значимыми. Их лечение представляет большую сложность, связанную со множеством факторов (запущенность местных процессов, анатомические особенности, важное функционально-эстетическое значение). Вследствие этого вопросы качества, результативности и эффективности терапии ЗНО орфарингеальной области привлекают внимание как научного, так и клинического сообщества [2, 3].

Согласно данным литературы, хорошие результаты лечения пациентов с ЗНО почти в 100 % случаев определяются выбором оптимального метода (последовательности методов) (хирургического лечения, химиотерапии, лучевой терапии), а также правильным планированием терапии в зависимости от исходных показателей: возраста пациентов, коморбидности [4–6],

генетических маркеров [7], специфической микрофлоры [7–11] (в том числе во рту), нутритивного статуса [12], желания самого пациента проходить то или иное противоопухолевое лечение (например, определенный вид хирургического вмешательства). Согласно российским и международным рекомендациям по лечению ЗНО, основным методом терапии опухолей головы и шеи является хирургическое лечение. Однако в реальности более 50 % больных не подлежат радикальному оперативному вмешательству, что подтверждается практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2022 г. [13]. Это означает, что пациентам проводится комбинированное химиолучевое лечение, одной из проблем которого являются различные токсические эффекты или осложнения, в том числе в полости рта.

Одним из наиболее распространенных токсических осложнений химиолучевого лечения выступает оральный мукозит (ОМ), который может ограничивать радикальность противоопухолевой терапии, вызывая необходимость перерыва в лечении [2, 3]. Это нежелательное явление служит также одной из причин вторичной инфекции, способствует развитию нутритивной недостаточности и снижает качество жизни пациентов [14, 15]. Среди факторов, влияющих на время возникновения, интенсивность и продолжительность ОМ, выделяют общие (локализация и распространенность опухолевого процесса, вид и планирование лучевой и химиотерапии, коморбидность, генетические маркеры и др.) и местные (уровни индивидуальной гигиены полости рта, стоматологической санации, курение,

наличие и качество зубных протезов, состояние гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта и др.) факторы [9, 10]. Но если некоторые факторы (локализация опухоли, генетические маркеры, вредные привычки пациента и т.д.) практически неизменны, то вид и планирование противоопухолевого лечения, уровень стоматологической санации вполне могут быть скорректированы на этапах обследования и планирования лечения. Таким образом, подготовка пациента к противоопухолевой терапии, или иначе предреабилитация (термин, предложенный Ассоциацией онкологов России), является важным и эффективным инструментом повышения качества и результативности стоматологического сопровождения в частности и противоопухолевого лечения в целом. От этих составляющих во многом зависит прогноз лечения. На сегодняшний день качество и результативность сопроводительной стоматологической терапии остаются недостаточными, что может быть одной из причин высокой частоты развития осложнений, возникающих во рту (до 100 % случаев) у пациентов, получающих комбинированное химиолучевое лечение [7–11, 14, 15].

Известно, что у врачей-стоматологов онкологическая настороженность и знания о сопроводительной терапии недостаточны. Так, по результатам опросов, опубликованных в Dental Magazine (2016), где анкетировались врачи (от 50 до 1000 человек), стоматологи не сведущи не только в вопросах сопровождения или реабилитации пациентов с опухолями орорфарингеальной области, но зачастую и в вопросах онконастороженности, малоинвазивных методик диагностики онкологических заболеваний и даже иногда не знают, куда направить больного с подозрением на ЗНО.

Поиск причин ухудшения качества и результативности стоматологического сопровождения и их минимизация, безусловно, позволят снизить вероятность возникновения осложнений и повысить эффективность лечения онкологических пациентов. Данный поиск должен носить междисциплинарный характер и учитывать ряд клинических, организационных и образовательных составляющих.

Цель исследования — анализ факторов, снижающих эффективность сопроводительной стоматологической терапии пациентов на основе клинических наблюдений кафедры общей и клинической стоматологии им. В.С. Дмитриевой ФГАОУ ВО на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии».

Материалы и методы

С 2013 г. по настоящее время на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» сотрудники кафедры общей и клинической стоматологии им. В.С. Дмитриевой совместно с врачами консультативно-поликлинического отделения и отделения дистанционной лучевой терапии этого центра проводят

наблюдение, стоматологическое сопровождение и лечение пациентов с ЗНО орорфарингеальной области.

В исследование включены 109 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (67 (61 %) случаев) и глотки (42 (39 %) случая) от 40 до 70 лет. Средний возраст больных составил $59,3 \pm 0,4$ года. Распространенность опухолевого процесса у обследованных пациентов соответствует стадиям Т2 (44 (40 %) случая) и Т3 (65 (60 %) случаев). На первом этапе лечения перенесли радикальное хирургическое лечение 49 (45 %) больных. Критериями исключения пациентов из исследования являлись наличие сопутствующей инфекционной патологии (вирус иммунодефицита человека, гепатиты), сахарный диабет декомпенсированной формы, возраст моложе 40 и старше 70 лет, опухолевый процесс IV стадии.

Все пациенты при первом обращении в стоматологический кабинет, а также на фоне проводимого стоматологического сопровождения проходили опрос (анкетирование). В его ходе особое внимание обращалось на сроки постановки онкологического диагноза, подготовку к противоопухолевому лечению, информированность больных о возможных осложнениях терапии. Анкета пациента представлена ниже.

Анкета пациента

ФИО: _____

Возраст: _____

Основной диагноз: _____

Сопутствующее заболевание: _____

Место жительства: _____

Профессия: _____

Место работы: _____

Уровень образования: среднее, средне-специальное, высшее, ученая степень (верное подчеркнуть): _____

Контактный телефон: _____

Курение: сигареты — ... шт. в день, ... лет; iqos — ... шт. в день, ... лет; wapes — ... шт. в день, ... лет (верное подчеркнуть, вписать цифры).

Употребление крепкого алкоголя (>30 %): 1–2 раза в нед; 3–4 раза в нед; каждый день (верное подчеркнуть).

Характер питания (верное подчеркнуть):

фрукты и овощи — каждый день, 1–3 раза в нед, 4–5 раз в нед;

мясо и субпродукты — каждый день, 1–3 раза в нед, 4–5 раз в нед;

молочные и кисломолочные продукты — каждый день, 1–3 раза в нед, 4–5 раз в нед;

сладкие десерты (конфеты, шоколад, печенье, мороженое) — каждый день, 1–3 раза в нед, 4–5 раз в нед;

снеки (чипсы, сухарики и проч.) — каждый день, 1–3 раза в нед, 4–5 раз в нед;

газированные напитки — каждый день, 1–3 раза в нед, 4–5 раз в нед.

Генетическая предрасположенность:

Были ли у родственников онкологические заболевания? Какие? _____

Уровень стоматологического просвещения:

1. Сколько раз в день Вы чистите зубы — 1 раз, 2 раза, после каждого приема пищи?
2. Какую зубную пасту используете? _____
3. Используете ли дополнительные средства гигиены полости рта (ополаскиватель, флосс, эликсир, спрей, ирригатор, скребок для языка)? Какие? Как часто? _____
4. Как часто Вы обращаетесь к стоматологу? _____
5. Когда Вы в последний раз посещали стоматолога? _____
6. Какова причина последнего обращения к стоматологу? _____
7. Обращались ли Вы к стоматологу для подготовки к противоопухолевому лечению? _____
8. Направлял ли Вас врач-онколог к стоматологу для подготовки к противоопухолевому лечению? _____

История развития основного заболевания:

1. Когда появились первые симптомы болезни? Какие? _____
2. С чем Вы связываете появление первых симптомов болезни? _____
3. Сколько раз и к каким специалистам Вы обращались для постановки диагноза? _____
4. Сколько времени прошло от постановки диагноза до начала специализированного противоопухолевого лечения? _____

Благодарим за уделенное время!

У всех пациентов при первом посещении стоматологического кабинета определялись исходный уровень индивидуальной гигиены полости рта, уровень стоматологической санации (по количеству кариозных и разрушенных зубов), группа стоматологического риска развития осложнений во рту (в соответствии с группами риска [16]) и назначалась стоматологическая сопроводительная терапия [17, 18]. Анализ результативности сопроводительного лечения проводили на основании оценки времени возникновения, продолжительности течения и интенсивности ОМ [17].

С 2014 г. по настоящее время кафедра общей и клинической стоматологии им. В.С. Дмитриевой в рамках основной образовательной программы «Стоматология. 31.05.03» реализует дисциплины «Клиническая стоматология» и «Онкостоматология и лучевая терапия».

Студенты осваивают их на 5-м году обучения. Для анализа информированности будущих стоматологов по вопросам онкологической настороженности, сопровождения и реабилитации пациентов с ЗНО проводится анкетирование. В его ходе особое внимание уделяется сформированности компетенций по оказанию стоматологической помощи больным общесоматическими заболеваниями; свои возможности работы с такими пациентами студенты оценивают самостоятельно. В настоящее исследование включены данные анкетирования 140 студентов, обучающихся на 5-м курсе по специальности «стоматология» в Медицинском институте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» в 2022/23 учебном году. Анкета студента представлена ниже.

Анкета студента**ФИО** _____

«_____» 202__ г.

Группа: _____**Ответьте на следующие вопросы.**

1. Какие знания Вы приобрели в ходе циклов занятий по дисциплинам «Клиническая стоматология» и «Онкостоматология и лучевая терапия»? _____
2. Что из полученного опыта Вы сможете применить на практике? _____
3. Какие темы Вас заинтересовали? Что нового Вы узнали? _____
4. Что Вам продемонстрировал клинический опыт кафедры? _____
5. Необходимы ли Вам дополнительные тематические занятия по циклам «Клиническая стоматология» и «Онкостоматология и лучевая терапия»? _____
6. Готовы ли Вы посетить клиническую базу для закрепления знаний по циклам занятий? Когда? _____

Анализ факторов, снижающих качество и результативность стоматологической сопроводительной терапии, проводился на основе сопоставления клинических данных, организационных и образовательных составляющих.

Результаты

Результаты анкетирования пациентов представлены в табл. 1, а сведения об исходном состоянии полости рта больных — в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 1, демонстрируют отсутствие онкологической настороженности у врачей-стоматологов. При том, что большинство пациентов обращались к стоматологу с первичными проявлениями ЗНО, лишь в 31 % случаев специалист направил больного к районному онкологу для исключения

Таблица 1. Результаты анкетирования пациентов при первичном посещении стоматологического кабинета ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики»

Table 1. Results of patient questioning at the first visit to the dental office of the Russian Scientific Center of Roentgen Radiology

Номер вопроса Question number	Вопрос Question	Результат (среднее значение для всех пациентов) Result (mean value for all patients)
1	Обращались ли Вы к врачу-стоматологу перед постановкой онкологического диагноза? Did you visit a dentist prior to oncological diagnosis?	Да (101 (92,6 %) пациент). Yes (101 (92.6 %) patients). Нет (8 (7,4 %) пациентов) No (8 (7.4 %) patients)
2	Каково среднее количество обращений к врачу-стоматологу перед постановкой онкологического диагноза (среднее $\pm$ стандартное отклонение (минимальное/максимальное))? What is the mean number of dentist visits prior to oncological diagnosis (mean $\pm$ standard deviation (minimum/maximum))?	$3,0 \pm 0,9$ (1/11)
3	Сколько времени прошло от первого обращения к врачу до постановки онкологического диагноза (среднее количество дней $\pm$ стандартное отклонение)? How much time have passed between the first doctor visit and oncological diagnosis (mean number of days $\pm$ standard deviation)?	$57,0 \pm 1,5$
4.	Направил ли Вас врач-стоматолог к районному врачу-онкологу для исключения онкологического заболевания? Had the dentist refer you to the local oncologist to rule out an oncological disease?	Да (34 (31 %) пациента). Yes (34 (31 %) patients). Нет (75 (69 %) пациентов) No (75 (69 %) patients)
4	Проводил ли врач-стоматолог забор материала для проведения морфологического (цитологического, гистологического) исследования? Did the dentist collect samples for morphological (cytological, histological) examination?	Да (1 (0,9 %) пациент). Yes (1 (0.9 %) patient). Нет (108 (99,1 %) пациентов) No (108 (99.1 %) patients)
5	Направляли ли Вас на санацию полости рта после постановки онкологического диагноза? Were you referred for oral cavity irrigation after oncological diagnosis?	Да (1 (0,9 %) пациент). Yes (1 (0.9 %) patient). Нет (108 (99,1 %) пациентов) No (108 (99.1 %) patients)
6	Выполнялась ли стоматологическая подготовка перед проведением противоопухолевого лечения до госпитализации в стационар? Was dental preparation performed prior to antitumor treatment and hospitalization?	Да (1 (0,9 %) пациент). Yes (1 (0.9 %) patient). Нет (108 (99,1 %) пациентов) No (108 (99.1 %) patients)

Таблица 2. Исходное состояние полости рта пациентов

Table 2. Baseline condition of the oral cavity in patients

Номер вопроса Question number	Показатель Parameter	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение Mean $\pm$ standard deviation
1	Уровень индивидуальной гигиены полости рта (по индексу Грина–Вермиллиона) Personal oral hygiene index (per the Greene–Vermillion index)	$2,6 \pm 0,2$ (неудовлетворительный уровень) 2.6 ± 0.2 (poor level)
2	Уровень санации рта: oral irrigation level: количество кариозных зубов number of carious teeth количество разрушенных зубов (индекс разрушения окклюзионной поверхности зубов $>0,8$) number of decayed teeth (decay index of the occlusal surface >0.8)	$6,0 \pm 0,4$ $2 \pm 0,4$
3	Количество удаленных зубов Number of removed teeth	$2,0 \pm 0,4$
4	Количество металлических коронок Number of metal crowns	$2,0 \pm 0,4$



Рис. 1. Полость рта пациента Б., 1967 г.р., со злокачественным новообразованием язычной поверхности надгортанника, T2N0M0, II стадии, G1. Исходное состояние полости рта: неудовлетворительный уровень индивидуальной гигиены полости рта, наличие очагов хронической одонтогенной инфекции

Fig. 1. Oral cavity of patient B., born in 1967, with malignant tumor of the lingual surface of the epiglottis, T2N0M0, stage II, G1. Baseline condition of the oral cavity: poor level of personal oral hygiene, presence of chronic odontogenic infection foci

онкологического заболевания. К тому же стоматологи очень редко самостоятельно проводили забор материала для морфологического исследования (в 0,9 % случаев).

Согласно сведениям, приведенным в табл. 1, врачи недооценивают важность санации полости рта в процессе подготовки к предстоящему противоопухолевому лечению: очень редко пациентов с ЗНО направляли на стоматологическую подготовку (в 0,9 % случаев), и на догоспитальном этапе она проводилась также крайне редко (в 0,9 % случаев).

Данные, представленные в табл. 2, демонстрируют, что пациенты, которым назначено противоопухолевое лечение, имеют неудовлетворительный уровень индивидуальной гигиены полости рта, и их ротовая полость не санирована.

Таким образом, одним из факторов, снижающих результативность стоматологической сопроводительной терапии, является тот факт, что пациенты, направленные на противоопухолевое лечение, не прошли стоматологическую подготовку и имеют крайне низкие уровни индивидуальной гигиены полости рта и мотивации к ее соблюдению. Это может способствовать развитию осложнений и стать одной из причин развития рака (рис. 1).

О необходимости стоматологической подготовки больных к предстоящему противоопухолевому лечению пишут многие авторы [7–11, 14, 15]. Однако в клинической реальности этому вопросу уделяется крайне мало внимания, что подтверждается объективными данными.

Еще одним фактором, ограничивающим ряд мероприятий стоматологической подготовки уже на этапе госпитализации онкологических пациентов, являются организационные особенности. Необходимо обеспечить правильное, рациональное использование коеч-



Рис. 2. Функциональные силиконовые каппы для проведения облучения и стоматологического сопровождения пациентки У., 1969 г.р., с раком ротоглотки, p16+, cT2N1M0, III стадии

Fig. 2. Functional silicone mouthguards for radiation treatment and dental accompaniment of patient U., born in 1969, with oropharyngeal cancer, p16+, cT2N1M0, stage III

ного фонда, что сократит, с одной стороны, сроки начала лечения больных, а с другой — время проведения дополнительных процедур, в том числе стоматологической санации. Так, одним из методов возможной подготовки пациента к противоопухолевому лечению является изготовление функциональных силиконовых капп. Их делают с учетом задач, стоящих перед врачом-радиотерапевтом: например, дистанцировать язык от неба, создать зону безопасности между слизистой оболочкой щеки или губы и зубами. Эти каппы пациент использует как в ходе процедуры облучения, так и при стоматологическом сопровождении (их наполняют различными препаратами, например, на основе альгината натрия). Изготовление каппы также требует времени, которое часто ограничено на этапе госпитализации больных (рис. 2).

Отсутствие стоматологических кадров, владеющих навыками оказания стоматологической помощи пациентам с ЗНО на всех этапах их маршрутизации (от постановки онкологического диагноза до реабилитации после завершения противоопухолевого лечения), является еще одним фактором низкой результативности сопроводительной терапии. На сегодняшний день в перечне Минздрава России отсутствует специальность «онкостоматология», а образовательная подготовка студентов-стоматологов в большей степени направлена на формирование и закрепление стоматологических компетенций. Результаты опроса будущих врачей-стоматологов на 5-м курсе, в 10 семестре обучения, представлены в табл. 3.

Согласно данным, представленным в табл. 3, в процессе обучения в течение 5 лет (до 10-го семестра своего обучения) большинство опрошенных студентов (50,7 %) практически не узнали о методах забора морфологического материала и осложнениях противоопухолевого лечения, возникающих во рту. Это свидетельствует

Таблица 3. Результаты анкетирования студентов — будущих врачей-стоматологов

Table 3. Results of questioning students — future dentists

Номер вопроса Question number	Вопрос Question	Наиболее популярные ответы The most popular answers
1	Какие темы в рамках цикла занятий по дисциплинам «онкостоматология» и лучевая терапия» Вас заинтересовали? Which topics in the courses Dental Oncology and Radiation and Clinical Dentistry did you find interesting?	Дентальная фотография (40 (28,5 %) студентов). Dental photography (40 (28.5 %) students). Опухоли головы и шеи (21 (15 %) студент). Head and neck tumors (21 (15 %) students). Средства гигиены рта (30 (21,4 %) студентов) Oral hygiene products (30 (21.4 %) students)
2	Что из услышанного в рамках цикла занятий было для Вас новым? What was new for you during the class?	Забор материала для морфологического исследования (71 (50,7 %) студент). Sample collection for morphological examination (71 (50.7 %) students). Мукозиты (42 (30 %) студента) Mucositis (42 (30 %) students)
3	Хотели бы Вы посетить клиническую базу кафедры для закрепления знаний? Would you like to visit the clinical base of the department for knowledge consolidation?	Да (10 (7,1 %) студентов). Yes (10 (7.1 %) students). Нет, знаний было достаточно (130 (92,9 %) студентов) No, there were enough knowledge (130 (92.9 %) students)

о необходимости акцентирования внимания студентов на данных вопросах буквально с первых курсов обучения, что к 5-му курсу, возможно (учитывая «выживаемость» знаний студентов), приведет к формированию онкологической настороженности. При этом нужно отметить тот факт, что у студентов-стоматологов отсутствует и мотивация к получению таких знаний: 92,9 % из них не хотели бы дополнительно посещать клиническую базу для закрепления компетенций по онкостоматологии. Это подчеркивает необходимость разработки дополнительных образовательных программ по данному направлению.

Заключение

Таким образом, на основе клинических наблюдений определены следующие факторы, снижающие качество и результативность стоматологической сопроводительной терапии онкологических пациентов:

- отсутствие подготовленных стоматологических кадров, владеющих навыками оказания помощи онкологическим пациентам;
- недооценка роли врача-стоматолога в процессе подготовки пациентов с ЗНО к противоопухолевому лечению;
- отсутствие системного подхода к обеспечению сопроводительной терапии в целом;
- отсутствие преемственности между поликлиническим и стационарным звеньями.

Улучшение качества и результативности сопроводительной стоматологической терапии, на наш взгляд, возможно лишь при условии повышения значения стоматологического сопровождения онкологических пациентов на федеральном уровне, а также коррекции образовательной составляющей, предполагающей подготовку специалистов, владеющих навыками оказания стоматологической помощи больным ЗНО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Смык Д.И., Гулидов И.А., Гордон К.Б. Повторная лучевая терапия в лечении рецидивов опухолей головы и шеи. Обзор литературы. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра) 2023;32(1):72–92. DOI: 10.21870/0131-3878-2023-32-1-72-92

- Smyk D.I., Gulidov I.A., Gordon K.B. Repeated radiation therapy in the treatment of recurrent tumors of the head and neck. Literature review. Radiaciya i risk (Byulleten' Nacional'nogo radiacionno-epidemiologicheskogo registra) = Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register) 2023;32(1):72–92. (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2023-32-1-72-92
3. Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р. и др. Эффективность двухкомпонентного режима индукционной химиотерапии при лечении ВПЧ-позитивного плоскоклеточного рака ротоглотки. Сибирский онкологический журнал 2023;22(2):26–33. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-26-33 Golubev P.V., Bolotina L.V., Gevorkov A.R. et al. The effectiveness of a two-component induction chemotherapy regimen in the treatment of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(2):26–33. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-26-33
 4. Берген Т.А., Пухальский А.Н. Мультидисциплинарность и междисциплинарность как возможности для развития системы оказания медицинской помощи в Российской Федерации. Вестник Росздравнадзора 2023;1:28–34. Bergen T.A., Puhalsky A.N. Multidisciplinary and interdisciplinary as opportunities for the development of the system of medical care in the Russian Federation. Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor 2023;1:28–34. (In Russ.).
 5. Лаптева Е.С., Арьев А.Л., Цуцунава М.Р. и др. Коморбидность/полиморбидность: проблемы терминологии и применения индексных показателей (обзор). Успехи геронтологии 2021;34(3):336–44. DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.001 Lapteva E.S., Aryev A.L., Tsutsunava M.R. et al. Comorbidity/polymorbidity: problems of terminology and application of index indicators (review). Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology 2021;34(3):336–44. (In Russ.). DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.001
 6. Джерелей А.А., Романенко И.Г., Аракелян К.А. и др. Корреляционные особенности мукозита полости рта и психологического статуса у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта, находящихся на этапе химиолучевой терапии. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье 2021;2:100–5. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2021.2.CLIN.12 Dzhereley A.A., Romanenko I.G., Arakelyan K.A. et al. Correlation features of oral mucositis and psychological status in patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa at the stage of chemoradiation therapy. Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ". Reabilitaciya, Vrach i Zdorov'e = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health) 2021;2:100–5. (In Russ.). DOI: 10.20340/vmi-rvz.2021.2.CLIN.12
 7. Reyes-Gibby C.C., Melkonian S.C., Wang J. et al. Identifying novel genes and biological processes relevant to the development of cancer therapy-induced mucositis: an informative gene network analysis. PLoS One 2017 Jul 5;12(7):e0180396. DOI: 10.1371/journal.pone.0180396
 8. Nicolatou-Galitis O., Bossi P., Orlandi E., Bensadoun R.-J. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. Support Care Cancer 2021;29(10):5701–9. DOI: 10.1007/s00520-021-06048-5
 9. Казеко Л.А., Дегтярева М.И. Оральный мукозит: современные аспекты. Здравоохранение (Минск) 2019;4:12–9. Kazeko L.A., Degtyareva M.I. Oral mucositis: modern aspects. Zdravoohranenie (Minsk) = Healthcare (Minsk) 2019;4:12–9. (In Russ.).
 10. Pulito C., Cristaudo A., Porta C. et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. J Exp Clin Cancer Res 2020;39(1):210. DOI: 10.1186/s13046-020-01715-7
 11. Hong B.Y., Sobue T., Choquette L. et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. Microbiome 2019;7(1):66. DOI: 10.1186/s40168-019-0679-5
 12. Мудунов А.М., Пак М.Б., Вольф Л.Я. Роль нутритивной поддержки в лечении опухолей головы и шеи: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):86–94. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-86-94 Mudunov A.M., Pak M.B., Wolf L.Ya. The role of nutritional support in treatment of head and neck tumors: clinical case. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(3):86–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-86-94
 13. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Денгына Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):94–112. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112 Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2022;12(3s2):94–112. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112
 14. Решетов И.В., Егоров В.И., Романко Ю.С. и др. Фотодинамическая терапия заболеваний головы и шеи. Под ред. И.В. Решетова, В.И. Егорова. М.: Первая образцовая типография, 2022. 272 с. Reshetov I.V., Egorov V.I., Romanko Yu.S. et al. Photodynamic therapy of head and neck diseases. Ed. by I.V. Reshetov, V.I. Egorov. Moscow: First Model Printing House, 2022. 272 p. (In Russ.).
 15. Вельчева А.И., Зенкевич А.А., Бошатаев Д.Т. Оральные мукозиты как осложнение полихимиотерапии. Академический журнал Западной Сибири 2022;18(2):25–8. DOI: 10.32878/sibir.22-18-02(95)-25-28 Velcheva A.I., Zenkevich A.A., Boshataev D.T. Oral mucositis as a complication of polychemotherapy. Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri = Academic Journal of Western Siberia 2022;18(2):25–8. (In Russ.). DOI: 10.32878/sibir.22-18-02(95)-25-28
 16. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Определение групп стоматологического риска развития лучевого мукозита у больных с плоскоклеточным раком орфарингеальной области на фоне лучевой терапии. Лучевая диагностика и терапия 2017;2(8):66. Avanesov A.M., Gvozdikova E.N. Determination of dental risk groups for radiation mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region on the background of radiation therapy. Luchevaya diagnostika i terapiya = Radiation diagnostics and therapy 2017;2(8):66. (In Russ.).
 17. Гвоздикова Е.Н., Аванесов А.М., Халиль Е.Ф. и др. Разработка и оценка эффективности программы профилактики и лечения радиоиндуцированного орального мукозита у пациентов с опухолями орфарингеальной области. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2022;22(2):37–53. Gvozdikova E.N., Avanesov A.M., Khalil E.F. et al. Development and evaluation of the effectiveness of a program for the prevention and treatment of radioinduced oral mucositis in patients with tumors of the oropharyngeal region. Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology 2022;22(2):37–53. (In Russ.).
 18. Аванесов А.М., Кандакова Е.Ю., Ивашин А.В. и др. Обоснование необходимости междисциплинарного подхода к профилактике и лечению орального мукозита у пациентов с опухолями головы и шеи. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2020;20(3):1–14. Avanesov A.M., Kondakova E.Yu., Ivashin A.V. et al. Substantiation of the need for an interdisciplinary approach to the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck tumors. Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology 2020;20(3):1–14. (In Russ.).

Вклад авторов

А.М. Аванесов, Е.Ю. Кандакова, Е.Ф. Халиль: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Е.Н. Гвоздикова: получение данных для анализа, анализ полученных данных; обзор публикаций по теме статьи; написание текста статьи;

К.А. Аванесов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

A.M. Avanesov, E.Yu. Kandakova, E.F. Khalil: development of research design, article writing;

E.N. Gvozdikova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained; review of publications on the topic of the article; article writing;

K.A. Avanesov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID authors

А.М. Аванесов / A.M. Avanesov: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Е.Н. Гвоздикова / E.N. Gvozdikova: <https://orcid.org/0000-0002-8037-594X>

Е.Ф. Халиль / E.F. Khalil: <https://orcid.org/0009-0000-1782-774X>

Е.Ю. Кандакова / E.Yu. Kandakova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7881>

К.А. Аванесов / K.A. Avanesov: <https://orcid.org/0000-0002-4745-9033>

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 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of RUDN University.

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

Статья поступила: 07.09.2023. **Принята к публикации:** 30.09.2023.

Article submitted: 07.09.2023. **Accepted for publication:** 30.09.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-72-81>

Отсроченные реконструктивно-пластические операции у больных с опухолями челюстно-лицевой области: обзор литературы

Д. Ю. Азовская¹, Д. Е. Кульбакин^{1, 2}, Е. Л. Чойнзонов^{1, 2}, Д. Н. Васильев¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;

²ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники»; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 40

Контакты: Дария Юрьевна Азовская daria.eg.daria@gmail.com

Введение. Основным вариантом лечения злокачественных новообразований головы и шеи является комбинированный метод. Однако показатели выживаемости по-прежнему относительно неизменны. Хирургический этап лечения приводит к обширным дефектам, которые устраняют посредством реконструктивных технологий. Несмотря на то, что приоритет отдается одномоментным реконструкциям, до сих пор обсуждается проведение отсроченных реконструкций через 6–12 мес после хирургического лечения, в связи с чем необходима разработка новых методологических и практических подходов.

Цель исследования – определение особенностей проведения отсроченного реконструктивно-пластического этапа у больных злокачественными опухолями челюстно-лицевой области, оценка возможных решений для оптимизации этапа.

Материалы и методы. Проведен анализ доступных источников литературы, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed, eLibrary и др. Для написания систематического обзора были использованы 60 из 101 найденного исследования.

Результаты. При проведении отсроченных реконструктивно-пластических операций необходимо учитывать возможность формирования в ходе реконструктивного этапа более сложных и больших по площади дефектов мягких и костных тканей. Предшествующее хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия создают значительные трудности в идентификации реципиентных сосудов. Технологии компьютерной поддержки проектирования (computer-aided design, CAD) и компьютерной поддержки изготовления (computer-aided manufacturing, CAM) позволяют на дооперационном этапе спроектировать дизайн и позиционирование реконструктивного материала. Наиболее трудной является реконструкция нижней челюсти, что обусловлено необходимостью не только получения хороших эстетических результатов, но и восстановления биомеханики височно-нижнечелюстного сустава. Развитие специфических осложнений препятствует достижению главной цели реконструктивного этапа – улучшению качества жизни пациентов. Так, в раннем послеоперационном периоде могут развиваться некроз лоскута, тромбоз его микроциркуляторного русла, гематома. В позднем послеоперационном периоде одним из распространенных осложнений по-прежнему остается экстррузия пластины. Важным аспектом планирования отсроченной реконструкции является профилактика или лечение остеорадионекроза. Ожидается, что сочетание предварительной углеводной нагрузки и даларгина в анестезиологическом пособии позволит добиться снижения частоты развития периоперационных осложнений и улучшения отдаленных результатов хирургического лечения.

Заключение. Реконструктивно-восстановительное лечение пациентов с дефектами, требующими отсроченных реконструктивных операций, является сложной проблемой и требует разработки комплексного подхода с тщательным анализом имеющегося дефекта и предшествующей противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: отсроченные реконструкции, реконструкции челюстно-лицевой области, персонализированные реконструкции

Для цитирования: Азовская Д. Ю., Кульбакин Д. Е., Чойнзонов Е. Л., Васильев Д. Н. Отсроченные реконструктивно-пластические операции у больных с опухолями челюстно-лицевой области: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):72–81. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-72-81>

Delayed reconstructive plastic surgery in patients with tumors of the maxillofacial region: literature review

D. Yu. Azovskaya¹, D. E. Kulbakin^{1, 2}, E. L. Choynzonov^{1, 2}, D. N. Vasiliev¹

¹Scientific Research Institute of Oncology — branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Cooperative Lane, Tomsk 634009, Russia;

²Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; 40 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Daria Yurievna Azovskaya daria.eg.daria@gmail.com

Introduction. The main treatment option for malignant neoplasms of the head and neck is combined. However, survival rates are still relatively unchanged. The surgical stage of treatment leads to extensive defects that are eliminated through reconstructive technologies. Despite the priority of performing reconstruction at the same time, delayed reconstructions are still being discussed 6–12 months after surgical treatment; therefore, it is necessary to develop new methodological and practical approaches.

Aim. To determine the features of the delayed reconstructive-plastic stage in patients with malignant tumors maxillofacial region, evaluation of possible solutions for optimizing the stage.

Material and methods. The analysis of available literature sources was taken in the database Medline, Pubmed, eLibrary, etc. The 101 studies were found, 60 were used to write a systematic review.

Results. Delayed reconstructive plastic surgery should take into the possibility more complex and larger defects of soft and bone tissues during the reconstructive stage, previous surgery and/or radiation therapy create significant difficulties for the identification of recipient vessels. Computer-aided design (CAD)/computer-aided manufacturing (CAM) technologies allow projecting the design and positioning of reconstructive material at the preoperative stage. Mandibular reconstruction is the most difficult, that isn't achieve only an aesthetic result, but also to restore the biomechanics of the temporomandibular joint. The development of specific complications hinders the improvement of the patient's quality of life. In the early postoperative period is may develop necrosis of the flap, thrombosis of vascular pedicle, hematoma; in the late postoperative period plate extrusion is still one of the common complications, planning delayed reconstruction an important aspect is prevention or treatment of osteoradionecrosis. The combination of pre-carbohydrate loading and dalargin will allow to reduce the frequency of perioperative complications and improve the long-term results of surgical treatment.

Conclusion. Reconstructive treatment in patients with defects requiring postponed reconstructive surgeries is a complex problem which requires development of an integrated approach with detailed analysis of the existing defect and previous antitumor therapy.

Keywords: delayed reconstructions, reconstructions of the maxillofacial region, personalized reconstructions

For citation: Azovskaya D.Yu., Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Vasiliev D.N. Delayed reconstructive plastic surgery in patients with tumors of the maxillofacial region: literature review. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(3):72–81. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-72-81>

Введение

Согласно актуальным клиническим протоколам и рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США [1–2] основным вариантом лечения большинства пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи местно-распространенных стадий является комбинированный метод, который включает применение хирургического этапа, лучевой (ЛТ) или химиолучевой (ХЛТ) терапии в различных сочетаниях. Показатели общей выживаемости при злокачественных новообразованиях (ЗНО) данной локализации на протяжении многих лет остаются практически неизменными: 5-летняя выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи I стадии составляет 75–90 %, II стадии — 40–70 %, III стадии — 20–50 %, IV стадии — 10–30 % [3]. К сожалению, современные протоколы противоопухолевой лекарственной терапии мало влия-

ют на отдаленные результаты лечения пациентов с опухолями челюстно-лицевой области, и основным методом лечения этой категории больных остается радикальное оперативное вмешательство [1, 2]. Однако хирургический этап в данном случае неминуемо приводит к обширным послеоперационным дефектам с функциональными и косметическими потерями. Подобные дефекты по современным стандартам подлежат устранению с применением различных реконструктивно-пластических технологий [4–6]. Основной целью реконструктивного этапа является достижение максимально полных функциональных и косметических результатов при отсутствии/минимизации послеоперационных осложнений [6].

Несмотря на приоритет первичной (одномоментной) реконструкции челюстно-лицевой области, в мировой литературе рассматривается вариант выполнения отсроченных реконструкций через 6–12 мес после проведения хирургического этапа лечения и завершения

комбинированной терапии в целом [7]. Одним из мотивирующих факторов выполнения подобных операций является довольно высокая частота развития рецидивов опухолевого процесса у пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. Кроме того, по мнению сторонников такого подхода, проведение только онкологического хирургического этапа позволяет осуществить отбор больных для отсроченных реконструктивных операций и тем самым снизить операционную травму и ускорить начало адъювантного лечения. Однако последующая реконструктивно-пластическая операция у данных пациентов сопряжена с рядом технических сложностей, обусловленных грубыми рубцовыми изменениями мягких тканей шеи и ее сосудов, а также смещением костных краев раны за счет рубцовой деформации [7, 8]. Исследования E. Santamaria и E. de la Concha и M. Gerresen и соавт. демонстрируют, что после отсроченных реконструкций наблюдается больше осложнений (образование свищевых ходов, ороназальная регургитация, смещение глазного яблока, рубцовая деформация, инфекционные осложнения и вторичное заживление), чем после одномоментной реконструкции. Кроме того, в ряде работ демонстрируется необходимость большего количества корригирующих хирургических вмешательств после отсроченных реконструкций для достижения адекватных функциональных и эстетических результатов [9, 10].

В связи с наличием когорты пациентов (больные опухолями челюстно-лицевой области), подлежащих отсроченным реконструкциям, необходима разработка новых методологических и практических подходов к планированию как хода самой операции, так и используемого реконструктивного материала с целью достижения лучших функциональных и косметических результатов.

Трудности при выполнении отсроченного реконструктивного этапа

Применение комбинированных методов лечения злокачественных опухолей головы и шеи (хирургический этап с последующей ЛТ или ХЛТ) позволило улучшить регионарный контроль, показатели безрецидивной выживаемости и снизить частоту развития рецидивов. Ввиду этого возросла потребность в выполнении отсроченных и/или этапных реконструктивно-пластических операций при неэффективности первичной реконструкции или возникновении связанных с ней осложнений, а также при рецидивах или появлении второго ЗНО, что сопряжено с определенными техническими сложностями, обусловленными предшествующим лечением [11–15].

Для достижения оптимальных результатов и удовлетворенности пациента команда реконструктивных хирургов должна разработать стратегический план, включающий определение возможных донорских

участков, а также адекватный выбор лоскута для восстановления функции, защиты жизненно важных структур и минимизации осложнений. Необходимо, чтобы этот план учитывал сложный доступ к сосудам-реципиентам вследствие предыдущего хирургического лечения первичной опухоли, проведенных ранее реконструктивной операции и ЛТ [16].

Предшествующее хирургическое вмешательство и/или ЛТ создают значительные трудности для идентификации реципиентных сосудов. Решение данной проблемы включает использование лоскутов с наибольшей длиной сосудистой ножки и сосудов-реципиентов за пределами зоны повреждения (например, поперечная артерия шеи) [11, 16]. Однако указанные методики зачастую являются неоптимальными вследствие геометрии сосудистой ножки или недоступности поперечной артерии шеи. В таком случае предложено использовать грудноакромиальные или внутригрудные сосуды, и тогда для достижения этих относительно отдаленных участков применяются венозные трансплантаты и артериовенозные петли [12, 13]. Тем не менее пострадиационный фиброз препятствует туннелированию мягких тканей шеи с целью проведения сосудистой ножки, а также ее протекции. Зачастую это приводит к сдавлению и перегибу сосудистой ножки [12].

При проведении отсроченных реконструктивно-пластических операций необходимо учитывать возможность формирования в ходе реконструктивного этапа более сложных и больших по площади дефектов мягких и костных тканей. Данное обстоятельство связано с трофическими изменениями в тканях в связи с ранее проведенным противоопухолевым лечением, которые усугубляются при хирургической травме [14]. Вследствие этого всегда имеется сложность в определении уровня остеотомий при формировании опилов нижней челюсти, позиционировании трансплантата, поскольку анатомические ориентиры отсутствуют или искажены. На практике зачастую резекция опилов нижней челюсти проводится до тех пор, пока не будет визуализирована кровоточащая кость [15, 17]. Дополнительную информацию о состоянии кровоснабжения костной ткани челюстно-лицевой области может предоставить остеосцинтиграфическое исследование.

Реконструктивные методики

В настоящее время основным методом устранения дефектов челюстно-лицевой области является использование собственных тканей пациента (различных лоскутов), что позволяет достичь приемлемых, стабильных функциональных и косметических результатов [18–20]. Небольшие по протяженности мягкотканые дефекты лучше всего восстанавливаются с помощью местных тканей (ротированных или перемещенных лоскутов) с сохранением специфического цвета и текстуры кожи [5, 20]. При обширных и комбинированных

дефектах потенциал местных тканей значительно ограничен. В подобных клинических ситуациях применение химерных (кожно-костных или кожно-костно-мышечных) свободных ревааскуляризованных лоскутов становится единственно возможным вариантом [5, 20, 21]. Выбор химерных (кожно-костно-мышечных) лоскутов при устранении отсроченных дефектов челюстно-лицевой области объясняется необходимостью использования достаточного объема мягких тканей с целью придания естественного контура реконструируемой области при рубцовых изменениях. Однако все методики устранения дефектов в области головы и шеи с применением различных аутоклеток связаны с дополнительной хирургической травмой и возможным развитием различного рода специфических осложнений как в донорской зоне (особенно в случае использования костных лоскутов), так и в области реконструкции (частичный или полный некроз лоскута) [22, 23]. Данный факт также необходимо учитывать при устранении отсроченных дефектов у больных опухолями челюстно-лицевой области, у которых в силу предшествующего лечения наблюдаются нарушения трофики тканей, что требует тщательной терапевтической подготовки с целью снижения риска послеоперационных осложнений.

Для расширения возможностей оказания реконструктивно-восстановительного лечения пациентам с опухолями челюстно-лицевой области стали использоваться реконструктивные методики с применением искусственных остеозамещающих материалов, призванных осуществить адекватное устранение дефекта без использования костных лоскутов [24–26]. В клиническую практику внедрены различные реконструктивные имплантаты на основе титана, никелида титана, полимеров и керамик, которые могут адаптироваться под широкий спектр клинических задач [27–29]. Однако использование искусственных реконструктивных материалов в условиях трофических изменений мягких и костных тканей челюстно-лицевой области у онкологических больных всегда сопряжено с риском увеличения послеоперационных осложнений. Применяемые в подобных клинических ситуациях имплантаты должны обладать высоким интеграционным потенциалом и быть тщательно закрыты мягкими тканями во избежание инфицирования через естественные полости (верхнечелюстную пазуху, полости носа и рта). Таким образом, искусственные реконструктивные материалы у данной категории больных должны использоваться в комбинации с различными аутологичными лоскутами и возмещать только часть костного дефекта, который с трудом восстанавливается собственными костными тканями (тонкие стенки костей носа и глазницы, лобная пазуха, передняя стенка верхнечелюстной пазухи). Такой комбинированный подход к устранению отсроченных дефектов челюстно-лицевой области по-

зволяет достичь лучших эстетических результатов по сравнению со стандартными реконструктивными методиками и снизить частоту развития послеоперационных осложнений [29].

Неоспоримы преимущества 3D-печати, которые заключаются в полном управлении циклом изготовления каркасов, соответствии архитектуры потребностям конкретного пациента, возможности совмещения нескольких материалов с одновременной оценкой их взаимодействия [30]. Обсуждается ряд положительных свойств биосовместимых материалов (антибактериальных, физических (плотность, жесткость) и механических (достаточный предел выносливости, остеокондуктивность, долговечность), основанных на различных подходах к имитации костного матрикса [29]. Однако опыт применения подобных имплантатов показал не только их достоинства, но и недостатки, обусловленные низкими интегративными свойствами, что примерно в 1/3 случаев приводит к хронизации воспаления и отторжению имплантата [31, 32]. Подобные ситуации в последующем требуют удаления реконструктивного материала и выполнения отсроченной реконструктивной операции.

Выполнение этапных реконструкций, чаще всего связанных с развитием рубцовой деформации и фиброза после радикального курса ЛТ, требуется некоторым пациентам для достижения оптимальных функциональных и эстетических результатов, а также соматически ослабленным больным в случае, когда предполагаемая польза хирургического вмешательства не превышает потенциальный риск возникновения осложнений в послеоперационном периоде [23, 33]. В данной группе пациентов необходимо применять комплексный подход и тщательно планировать реконструкцию. Роль местных тканей (в частности, пекторального, надключичного, субментального, дельтапекторального лоскутов) ограничена длиной сосудистой ножки, которая сдерживает моделирование лоскута, что не позволяет достичь адекватных результатов [34]. В данном случае предпочтительны свободные ревааскуляризованные лоскуты [4, 6, 9, 10, 21–23]. При обширных дефектах обсуждается роль использования двойных свободных лоскутов, что обусловлено оптимальным и необходимым сочетанием различных текстур и композиций тканей, удобным моделированием лоскута относительно анатомических границ. Так, при дефектах оромандибулярной области можно применять переднебоковую лоскут бедра и малоберцовый лоскут [34].

Отсроченные реконструкции и аддитивные технологии

С развитием виртуального хирургического планирования (virtual surgical planning, VSP) и медицинской 3D-печати (аддитивное производство) компьютерная хирургия (computer assisted surgery, CAS) произвела

революцию в челюстно-лицевой хирургии, что привело к наступлению новой эры цифровизации и прецизионной хирургии. Компьютерная хирургия предполагает использование ряда технологий: виртуального хирургического планирования, навигации, 3D-моделирования, создания хирургического шаблона для конкретного пациента/направляющих для резки имплантатов для конкретного пациента, виртуальной/дополненной/смешанной реальности и искусственного интеллекта [35].

Для проведения отсроченного реконструктивного этапа в современной реконструктивно-пластической хирургии активно используются методы технологий компьютерной поддержки проектирования (computer-aided design, CAD) и компьютерной поддержки изготовления (computer-aided manufacturing, CAM), позволяющие на дооперационном этапе спроектировать дизайн и позиционирование реконструктивного материала (лоскут и/или имплантат), а также способы его фиксации, что сокращает время оперативного вмешательства, улучшает результаты реконструкции и повышает ее точность (исключается субъективное представление хирурга о нормальной форме реконструируемой области) [36, 37]. Технология CAD/CAM способствует достижению адекватных эстетических результатов при реконструкции верхней и нижней челюстей со статистически значимой разницей по сравнению с методиками без применения подобного моделирования [36, 38]. Однако в литературе содержится мало данных об использовании методов 3D-прототипирования при выполнении отсроченных реконструкций у пациентов с опухолями челюстно-лицевой области.

Наиболее сложной является реконструкция нижней челюсти, что обусловлено необходимостью достижения не только адекватных эстетических результатов, но и восстановления биомеханики височно-нижнечелюстного сустава по 3 известным осям (фронтальной, сагитальной, вертикальной). Неоптимальная реконструкция может привести к нарушению функции полости рта, а также к косметическим деформациям [38]. Что касается субъективной эстетической оценки, исследование М.Е. Al-Sabahi и соавт. показало сопоставимые результаты в группах с применением CAD/CAM и без него по показателям визуальной аналоговой шкалы [38]. E.I. Chang и соавт. обнаружили, что использование методов VSP значительно сокращает время операции и ишемии [39]. Аналогичные результаты представлены и в нескольких других исследованиях, в которых сравнивались VSP и обычная методика [40–42]. Среднее общее время операции и время ишемии были значительно меньше в группе VSP [38, 39–42]. Однако авторы не учли ограничения VSP, такие как увеличение количества необходимых предоперационных этапов и манипуляций, дорогостоящий аутсорсинг, а также дополнительные расходы. Кроме того, планирование

обычно отнимает много времени, и его сложно включить в напряженный график хирургов [36].

Преимущества VSP по сравнению с традиционными методами становятся очевидными, когда пациентам требуется отсроченная реконструкция существующих дефектов: нормальные анатомические ориентиры искажаются из-за рубцевания мягких тканей и/или облучения, и образец резецированной кости с опухолью, который часто используется при одномоментной реконструкции без применения технологии CAD/CAM, недоступен для моделирования [17, 36, 39–42].

При односторонних дефектах планирование осуществляется посредством зеркального отображения контралатеральной стороны. Трудности возникают, если дефект простирается за «среднюю линию». Тогда стоит учитывать, что углы параболы нижней челюсти в области симфиза, между телом и углом, относительно постоянны, несмотря на неоднородность размеров нижней челюсти [17]. Виртуальное хирургическое планирование облегчает точное определение размера и формы отсутствующих костных элементов, более эффективно воссоздавая дефект.

Так или иначе, основное преимущество технологии CAD/CAM — достижение предсказуемого результата реконструкции. Вследствие этого на современном этапе применение этой технологии должно быть направлено на поиск решения следующих задач: сокращение времени планирования и производства резекционных шаблонов и реконструктивных имплантатов, удешевление методик, а также их максимальное приближение к конечному потребителю (клиникам), что предполагает создание лабораторий или подразделений на базе медицинских учреждений.

Осложнения реконструктивного этапа

Одна из основных целей реконструктивно-пластического компонента при оказании хирургического пособия пациентам — улучшение качества их жизни. Ее достижению может препятствовать развитие специфических осложнений в послеоперационном периоде.

Так, в раннем послеоперационном периоде перед неоваскуляризацией и интеграцией лоскута пережат его ножки провоцирует развитие некроза лоскута. Коагулопатии могут привести к закупорке микроциркуляторного русла лоскута, образованию гематомы, а сосудистые анастомозы — травмироваться вследствие повышенного артериального давления или избыточного натяжения [43]. Некоторые авторы считают, что развитию отдаленных нежелательных явлений способствует наличие ранних осложнений в послеоперационном периоде [44]. Однако существует и противоположная точка зрения [43]. В позднем послеоперационном периоде, часто спустя годы, без видимых провоцирующих факторов могут возникать такие осложнения, как экструзия пластины, образование свищевых ходов и остеорадионекроз

(ОРН). Их устранение зачастую представляет сложность и может потребовать дальнейшего хирургического вмешательства или даже повторного забора свободного лоскута [43, 44].

Как известно, фиксация костного блока титановой пластиной является «золотым стандартом». Несмотря на совершенствование хирургической методики (по установке пластины) и аппаратное обеспечение, экстррузия пластины является по-прежнему одним из самых распространенных осложнений, что, вероятно, связано с объемом резекции кости, количеством остеотомий, использованием только костного лоскута (без кожной площадки), донорской зоной (наименьшая частота экстррузий выявлена при применении лопаточного лоскута по сравнению с малоберцовым и лучевым лоскутами), областью костной реконструкции (дефекты симфиза и угла нижней челюсти) [44–46].

Важными аспектами планирования отсроченной реконструкции являются профилактика и лечение ОРН. Частота его развития в нативной кости составляет 5–10 %. Обычно ОРН возникает через 1–2 года после проведения ЛТ [47]. Риск его развития возрастает в зависимости от дозы ЛТ, объема кости (например, нижней челюсти), включенной в поле ЛТ, и степени распространенности злокачественного процесса. P.T. Dziegielewski и соавт. сообщили о частоте и факторах риска возникновения ОРН в свободном ревазуляризованном лоскуте после реконструкции. Остеорадионекроз был верифицирован у 34 % пациентов [48]. Этот показатель более чем в 2 раза превышает данные, полученные E. Gazyakan и соавт. (15 %). В ходе этого исследования было обнаружено, что использование большего объема мягких тканей, укрывающих костные блоки, привело к сокращению случаев развития ОРН. Однако авторы не уточнили суммарную очаговую дозу (СОД) ЛТ [49]. Было установлено, что единственным фактором риска развития ОРН является СОД, превышающая 60 Гр; увеличение СОД с 66 до 70/74,4 Гр приводит к увеличению частоты ОРН на 16 % [48].

Остеорадионекроз — медленно заживающий радиационно-индуцированный ишемический некроз кости с сопутствующим некрозом мягких тканей различной степени выраженности, возникающий при отсутствии локального первичного некроза опухоли, рецидива или метастатического поражения. Облучение кости приводит к облитерирующему эндартерииту с тромбозом мелких кровеносных сосудов, фиброзом надкостницы и слизистой оболочки, а также к повреждению остецитов, остеобластов и фибробластов. Поврежденные остециты и остеобласты могут выживать до тех пор, пока они не попытаются делиться и пока не произойдет митотическая гибель. Отдельная костная клетка может подвергнуться митотической гибели с интервалом в месяцы или годы после облучения. Таким обра-

зом, после ЛТ происходит медленная потеря костных клеток с последующим замедлением процесса ремоделирования, что приводит к риску развития некроза кости [50].

Протокол терапии ОРН нижней челюсти является спорным. Текущий алгоритм лечения начинается с консервативной терапии, включающей гипербарическую оксигенотерапию, использование антиоксидантов и обезболивание, а также хирургическое вмешательство при ОРН высокой степени тяжести [43, 50]. Роль гипербарической оксигенотерапии сомнительна, поскольку нет сведений, доказывающих, что ее применение предотвращает развитие ОРН и возобновляет ремоделирование костной ткани. Это ограничивает применение данного метода [51]. Так или иначе, имеются исследования, демонстрирующие эффективность гипербарической оксигенотерапии при лечении ОРН I и II степеней выраженности [50, 52]. Однако, когда консервативные меры становятся неэффективными, возникает потребность в более агрессивном хирургическом вмешательстве — повторном заборе свободного ревазуляризованного лоскута (стандарт терапии ОРН III степени) [43, 50]. Радикальное лечение ОРН подразумевает секвестрэктомию, что, в свою очередь, требует поиска новых решений для проведения реконструкции. E.I. Chang и соавт. предлагают использовать для реконструкции дефектов нижней челюсти, локализованных в области симфиза, мягкотканые лоскуты (в частности, лоскут переднелатеральной поверхности бедра). По их мнению, это не отразится на функциональных и косметических результатах [53]. Частота развития аппаратной экстррузии, возникающей при ОРН, варьирует от 1 до 17 %, что ассоциировано с курением в послеоперационном периоде, местным инфекционным осложнением или наличием свищевого хода [54]. Оптимальным методом лечения в таком случае является удаление пластины [48, 55].

Риск развития ОРН сопряжен с трудностями реабилитации пациентов, в частности проведения дентальной имплантации. Так, при СОД, превышающей 60 Гр, стоит отсрочить дентальную имплантацию или вообще отказаться от нее [48].

В исследовании B. Swendseid и соавт. частота развития отдаленных осложнений составила 17 % (31/185) в период наблюдения не менее 6 мес. Они не были связаны с течением раннего послеоперационного периода или проведением ХЛТ в адьювантном режиме. Предоперационная ХЛТ, вероятно, препятствует сосудистой интеграции свободного лоскута, что приводит к хронической ишемии и возникновению поздних осложнений [43]. Воздействие ЛТ на нативные ткани провоцирует развитие облитерирующего эндартериита, фиброза, снижение клеточной репликации и нарушение заживления ран из-за ишемии тканей и расстройства процессов ангиогенеза. B. Hohlweg-Majert и соавт.

не обнаружили существенной взаимосвязи предшествующего проведения ЛТ и развития осложнений [55]. Тем не менее костные и кожно-костные свободные лоскуты часто могут обладать долгосрочной жизнеспособностью и выживаемостью, даже при возникновении нежелательных явлений в раннем послеоперационном периоде и раннем сосудистом конфликте, требующих повторного хирургического вмешательства [43, 55].

Среди выявленных предикторов осложнений наибольшее значение отводится предшествующей ХЛТ, объему резекции, курению и сердечно-сосудистым заболеваниям в анамнезе [43]. Кроме того, существует гипотеза, что ранняя дентальная имплантация является причиной развития инфекционных осложнений, однако данное мнение не нашло подтверждения [44]. Y. Maqayama и соавт. оценили влияние факторов периферической крови (отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR)) на частоту развития осложнений после микрохирургических реконструкций у пациентов с ЗНО головы и шеи. Процесс заживления раны инициируется высвобождением гранул из активированных тромбоцитов в начале повреждения и затем проходит фазы коагуляции, гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования. Кроме того, гранулы содержат факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , эпидермальный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов и другие, способствующие росту локальных кератиноцитов и фибробластов и ускорению ангиогенеза. Поврежденная ткань выделяет различные цитокины в начале фазы воспаления, в то время как нейтрофилы и моноциты/макрофаги мигрируют в рану, чтобы предотвратить инфекцию. Макрофаги также способствуют росту фибробластов, который способствует образованию грануляций и последующему восстановлению поврежденной ткани. В данном исследовании PLR был связан с возникновением местных послеоперационных осложнений. Поскольку и тромбоциты, и лимфоциты происходят из одних и тех же гемопоэтических стволовых клеток, важно, чтобы PLR был все время на одном уровне для поддержания гомеостаза. Уровень нейтрофилов и NLR также достоверно связаны с недостаточным заживлением послеоперационных ран [56].

Междисциплинарный подход

Во время хирургического вмешательства неизбежно происходят активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и повышение в крови концентрации катехоламинов, провоспалительных факторов. Поэтому одним из немаловажных факторов, влияющих на защиту организма в периоперационном периоде и, соответственно, на отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ЗНО, является анестезио-

логическое пособие. Однако, несмотря на положительные свойства анестетиков, они не лишены недостатков. Известно, что различные препараты, применяемые для анестезии и послеоперационной аналгезии, способны оказывать как иммуномодулирующий, так и иммуносупрессивный эффекты. В частности, опиоиды угнетают клеточный иммунитет, что вызывает снижение активности натуральных клеток-киллеров, нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов. Это приводит к развитию локальных воспалений в области хирургического вмешательства, увеличению частоты рецидивирования ЗНО. Отмечается большая роль опиоидов в активации опухолевого ангиогенеза, что также негативно сказывается на отдаленных результатах лечения [57].

С учетом вышесказанного одним из перспективных методов стресс-протективной терапии в периоперационном периоде может быть использование даларгина. Это подтверждается данными о его антиноцицептивном, антистрессорном, микроциркуляторном, антигипоксическом, противовоспалительном и иммуномодулирующем эффектах. Существенным преимуществом применения даларгина является значимое снижение количества используемых опиоидов при его включении в анестезиологическую схему. Некоторые исследования показали, что данный препарат способен оказывать противоопухолевое действие [58]. Эти свойства даларгина позволяют улучшить результаты отсроченных реконструктивных операций.

Также важной проблемой ускоренного восстановления пациентов после хирургического вмешательства является белково-энергетическая недостаточность, часто встречающаяся при опухолях головы и шеи. У таких больных в послеоперационном периоде повышается частота развития инфекционных осложнений, увеличивается длительность нахождения в стационаре, часто наблюдаются синдром гиперметаболизма — гиперкатаболизма и системная воспалительная реакция, что негативно сказывается на заживлении операционной раны и течении реабилитационного периода [59]. Уменьшить негативные эффекты данного состояния перед проведением запланированной операции можно путем индивидуального подбора нутритивной поддержки, а также употребления углеводов в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать секрецию инсулина. Такая предоперационная подготовка оказывает положительное влияние на реакцию организма на операцию [60].

Сочетание предварительной углеводной нагрузки и использования даларгина в анестезиологическом пособии может свести к минимуму негативное воздействие анестезии и хирургического этапа лечения на иммунную систему, ангиогенез, снизить выраженность болевого синдрома и предотвратить развитие белково-энергетической недостаточности. Ожидается, что данная методика позволит добиться снижения частоты возникновения периоперационных осложнений

и улучшить отдаленные результаты хирургического лечения опухолей головы и шеи.

Заключение

Несмотря на доминирующую тенденцию к моментному устранению дефектов челюстно-лицевой области, существует контингент больных с дефектами, подлежащими отсроченным реконструктивным операциям, подобные методики являются высокотехнологичными и невозможны без соответствующего технического и профессионально-кадрового оснащения клиник. Проведение отсроченной реконструкции пациентам с ЗНО челюстно-лицевой области сопряжено с рядом технических трудностей и должно учитывать

не только ранее проведенное хирургическое лечение и его объем, но и течение послеоперационного периода, СОД ЛТ, период ее проведения, развитие ОРН, наличие реципиентных сосудов на шее. Выполнение подобных реконструктивно-восстановительных операций возможно в высокоспециализированных клиниках, а в некоторых регионарных онкологических учреждениях у некоторых больных не удастся устранить послеоперационный дефект челюстно-лицевой области. Реконструктивно-восстановительное лечение данной категории пациентов является сложной проблемой и требует разработки комплексного подхода с тщательным анализом имеющегося дефекта и предшествующего противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли 2022;12(3s2–1): 94–112. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Den'gina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of the head and neck malignant tumors. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2022;12(3s2–1):94–112. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112
2. Caudell J.J., Gillison M.L., Maghami E. et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(3):224–34. DOI: 10.6004/jncn.2022.0016
3. Состояние оказания онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.А. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. Condition of the oncology aid 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 the Russia, 2022. 239 p. (In Russ.).
4. Shah J., Patel S., Singh B., Wong R. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology. 5th edn. 2019.
5. Arnaoutakis D., Kadakia S., Abraham M. et al. Locoregional and microvascular free tissue reconstruction of the lateral skull base. Semin Plast Surg 2017;31(4):197–202. DOI: 10.1055/s-0037-1606556
6. Van Gijn D.R., D'Souza J., King W., Bater M. Free flap head and neck reconstruction with an emphasis on postoperative care. Facial Plast Surg 2018;34(6):597–604. DOI: 10.1055/s-0038-1676076
7. Patel S.A., Liu J.J., Murakami C.S. et al. Complication rates in delayed reconstruction of the head and neck after Mohs micrographic surgery. JAMA Facial Plast Surg 2016;18(5):340–6. DOI: 10.1001/jamafacial.2016.0363
8. Quimby A.E., Khalil D., Johnson-Obaseki S. Immediate versus delayed reconstruction of head and neck cutaneous melanoma. Laryngoscope 2018;128(11):2566–72. DOI: 10.1002/lary.27250
9. Santamaria E., de la Concha E. Lessons learned from delayed versus immediate microsurgical reconstruction of complex maxillectomy and midfacial defects: experience in a tertiary center in Mexico. Clin Plast Surg 2016;43(4):719–27. DOI: 10.1016/j.cps.2016.05.011
10. Gerresen M., Pastaschek C.I., Riediger D. et al. Microsurgical free flap reconstructions of head and neck region in 406 cases: a 13-year experience. J Oral Maxillofac Surg 2013;71(3):628–35. DOI: 10.1016/j.joms.2012.07.002
11. Xu Z.F., Duan W.Y., Zhang E.J. et al. Transverse cervical vessels as recipient vessels in oral and maxillofacial microsurgical reconstruction after former operations with or without radiotherapy. World J Surg Oncol 2015;13:183. DOI: 10.1186/s12957-015-0576-8
12. Ciudad P., Agko M., Date S. et al. The radial forearm free flap as a “vascular bridge” for secondary microsurgical head and neck reconstruction in a vessel-depleted neck. Microsurgery 2018;38(6):651–8. DOI: 10.1002/micr.30259
13. Roche N.A., Houtmeyers P., Vermeersch H.F. et al. The role of the internal mammary vessels as recipient vessels in secondary and tertiary head and neck reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2012;65(7):885–92. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.01.006
14. Mericli A.F., Schaverien M.V., Hanasono M.M. et al. Using a second free fibula osteocutaneous flap after repeated mandibulectomy is associated with a low complication rate and acceptable functional outcomes. Plast Reconstr Surg 2017;140(2):381–9. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003523
15. Lin J.A., Loh C.Y.Y., Tsai C.H. et al. Free flap outcomes of microvascular reconstruction after repeated segmental mandibulectomy in head and neck cancer patients. Sci Rep 2019;9(1):7951. DOI: 10.1038/s41598-019-44467-x
16. Kushida-Contreras B.H., Manrique O.J., Gaxiola-García M.A. Head and neck reconstruction of the vessel-depleted neck: a systematic review of the literature. Ann Surg Oncol 2021;28(5):2882–95. DOI: 10.1245/s10434-021-09590-y
17. Stranix J.T., Stern C.S., Rensberger M. et al. A virtual surgical planning algorithm for delayed maxillomandibular reconstruction. Plast Reconstr Surg 2019;143(4):1197–206. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005452
18. Решетов И.В., Дробышев А.Ю., Поляков А.П. и др. Реконструкция лицевого скелета микрохирургическими костными аутотрансплантатами у онкологических больных. Голова и шея. Российский журнал 2013;2:49–56.
Reshetov I.V., Drobyshev A.Yu., Polyakov A.P. et al. Facial skull reconstruction with the use of microsurgical autotransplantates in oncological patients. Golova i sheya. Rossijskij zhurnal = Head and Neck. Russian Journal 2013;2:49–56. (In Russ.).
19. Comini L.V., Spinelli G., Mannelli G. Algorithm for the treatment of oral and peri-oral defects through local flaps. J Craniomaxillofac Surg 2018;46(12):2127–37. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.09.023
20. González García J.Á., Pollán Guisasaola C., Chiesa Estomba C.M. et al. Reconstruction of oropharyngeal defects after transoral robotic

- surgery. Review and recommendations of the Commission of Head and Neck Surgery of the Spanish Society of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)* 2019;70(4):235–44. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.otorri.2018.04.004
21. Алексеев В.А., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е. и др. Варианты реконструктивно-восстановительных операций у больных раком языка. Голова и шея. Российский журнал 2021;9(3): 89–95. DOI: 10.25792/HN.2021.9.3.89-95
Alekseev V.A., Choinzonov E.L., Kulbakin D.E. et al. Options for reconstructive surgery in patients with tongue cancer. *Golova i sheya. Rossijskij zhurnal = Head and Neck. Russian Journal* 2021;9(3):89–95. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2021.9.3.89-95
 22. Kinzinger M.R., Bewley A.F. Perioperative care of head and neck free flap patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;25(5):405–10. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000384
 23. 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. Reconstructive surgery complications in head and neck cancer patients. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2021;20(1):53–61. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-53-61
 24. Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А., Решетов И.В. и др. Применение полиоксикаланатов в медицине и биологическая активность природного поли-3-оксипутирата. *Acta Naturae* 2019;11(2):4–16. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-2-4-1
Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Reshetov I.V. et al. Application of polyhydroxyalkanoates in medicine and the biological activity of natural poly(3-hydroxybutyrate). *Acta Naturae* 2019;11(2):4–16. (In Russ., in English). DOI: 10.32607/20758251-2019-11-2-4-1
 25. Marlier B., Kleiber J.C., Bannwarth M. et al. Reconstruction of cranioplasty using medpor porous polyethylene implant. *Neurochirurgie* 2017;63(6):468–72. DOI: 10.1016/j.neuchi.2017.07.001
 26. Cichoń E., Harażna K., Skibiński S. et al. Novel bioresorbable tricalcium phosphate/polyhydroxyoctanoate (TCP/PHO) composites as scaffolds for bone tissue engineering applications. *J Mech Behav Biomed Mater* 2019;98:235–45. DOI: 10.1016/j.jmbm.2019.06.028
 27. Штин В.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Марченко Е.С., Стахеева М.Н., Кучерова Т.Я., Меньшиков К.Ю., Черемисина О.В., Грибова О.В. Эндопротезирование стенок орбиты имплантатами из никелида титана в онкологической практике: аспекты течения репаративных процессов и возможность управления последними. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):259–67. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-259-267
Shtin V.I., Novikov V.A., Choinzonov E.L., Marchenko E.S., Stakheyeva M.N., Kucherova T.Ya., Menshikov K.Yu., Cheremisinina O.V., Gribova O.V. Orbital wall reconstruction with titanium nickelide implants in cancer patients characteristics of reparative processes and the potential for their management. *Voprosy Onkologii* 2023;69(2):259–67. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-259-267
 28. Dubinenko G., Zinoviev A., Bolbasov E. et al. Highly filled poly-(l-lactic acid)/hydroxyapatite composite for 3D printing of personalized bone tissue engineering scaffolds. *J Applied Polymer Sci* 2021;138(2):49662. DOI: 10.1002/app.49662
 29. Кульбакин Д., Егорова Д., Азовский Д. Биоимпланты — новая тенденция в реконструктивной хирургии. *Вопросы онкологии* 2020;66(3):228–32. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-228-232
Kulbakin D., Egorova D., Azovskii D.I. Bioimplants — a new trend in reconstructive surgery. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2020;66(3):228–32. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-228-232
 30. Thirivikraman G., Athirasala A., Twhig C. et al. Biomaterials for craniofacial bone regeneration. *Dent Clin North Am* 2017;61(4):835–56. DOI: 10.1016/j.cden.2017.06.003
 31. Vasile V.A., Istrate S., Iancu R.C. et al. Biocompatible materials for orbital wall reconstruction—an overview. *Materials (Basel)* 2022;15(6):2183. DOI: 10.3390/ma15062183
 32. Rosinski C.L., Patel S., Geever B. et al. A retrospective comparative analysis of titanium mesh and custom implants for cranioplasty. *Neurosurgery* 2020;86(1):E15–22. DOI: 10.1093/neuros/nyz358
 33. Moriguchi K., Kurita T., Fujii T. et al. Head and neck reconstruction with 2-stage external pectoralis major myocutaneous flap transfer. *Ann Plast Surg* 2023;90(2):135–9. DOI: 10.1097/SAP.00000000000003417
 34. Raghuram A.C., Manfro G., Teixeira G.V. et al. Use of single chimeric free flaps or double free flaps for complex head and neck reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2021;37(9):791–8. DOI: 10.1055/s-0041-1727188
 35. Su Y.X., Thieringer F.M., Fernandes R., Parmar S. Editorial: virtual surgical planning and 3d printing in head and neck tumor resection and reconstruction. *Front Oncol* 2022;12:960545. DOI: 10.3389/fonc.2022.960545
 36. Alwadeai M.S., Al-Aroomy L.A., Shindy M.I. et al. Aesthetic reconstruction of onco-surgical maxillary defects using free scapular flap with and without CAD/CAM customized osteotomy guide. *BMC Surg* 2022;22(1):362. DOI: 10.1186/s12893-022-01811-9
 37. Suchyta M., Mardini S. Innovations and future directions in head and neck microsurgical reconstruction. *Clin Plast Surg* 2020;47(4):573–93. DOI: 10.1016/j.cps.2020.06.009
 38. Al-Sabahi M.E., Jamali O.M., Shindy M.I. et al. Aesthetic reconstruction of onco-surgical mandibular defects using free fibular flap with and without CAD/CAM customized osteotomy guide: a randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer* 2022;22(1):1252. DOI: 10.1186/s12885-022-10322-y
 39. Chang E.I., Jenkins M.P., Patel S.A., Topham N.S. Long-term operative outcomes of preoperative computed tomography-guided virtual surgical planning for osteocutaneous free flap mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(2):619–23. DOI: 10.1097/01.prs.0000475796.61855.a7
 40. Ren W., Gao L., Li S. et al. Virtual planning and 3D printing modeling for mandibular reconstruction with fibula free flap. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018;23(3):e359–66. DOI: 10.4317/medoral.22295
 41. Zhang L., Liu Z., Li B. et al. Evaluation of computer-assisted mandibular reconstruction with vascularized fibular flap compared to conventional surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;121(2):139–48. DOI: 10.1016/j.oooo.2015.10.005
 42. Bao T., He J., Yu C. et al. Utilization of a pre-bent plate-positioning surgical guide system in precise mandibular reconstruction with a free fibula flap. *Oral Oncol* 2017;75:1339. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.11.011
 43. Swendseid B., Kumar A., Sweeny L. et al. Long-term complications of osteocutaneous free flaps in head and neck reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(5):641–8. DOI: 10.1177/0194599820912727
 44. Wália A., Mendoza J., Bollig C.A. et al. A comprehensive analysis of complications of free flaps for oromandibular reconstruction. *Laryngoscope* 2021;131(9):1997–2005. DOI: 10.1002/lary.29430
 45. Prasad J., Sahovaler A., Theurer J. et al. Predictors of plate extrusion in oromandibular free flap reconstruction. *Microsurgery* 2018;38(6):682–9. DOI: 10.1002/micr.30349
 46. West J.D., Tang L., Julian A. et al. Risk factors for plate extrusion after mandibular reconstruction with vascularized free flap. *J Oral Maxillofac Surg* 2021;79(8):1760–8. DOI: 10.1016/j.joms.2021.02.009
 47. Mendenhall W.M., Suárez C., Genden E.M. et al. Parameters associated with mandibular osteoradionecrosis. *Am J Clin Oncol* 2018;41(12):1276–80. DOI: 10.1097/COC.0000000000000424
 48. Dziegielewski P.T., Bernard S., Mendenhall W.M. et al. Osteoradionecrosis in osseous free flap reconstruction: risk factors

- and treatment. *Head Neck* 2020;42(8):1928–38. DOI: 10.1002/hed.26118
49. Gazyakan E., Wu C.W., Huang J.J. et al. Minimizing osteoradionecrosis after mandibular reconstruction and radiation in advanced head and neck cancer patients. *J Surg Oncol* 2016;114(4):399–404. DOI: 10.1002/jso.24321
 50. Chaiyasate K., Gupta R., John J. et al. Utilization of a chimeric medial femoral condyle free flap for mandibular osteoradionecrosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2022;10(8):e4489. DOI: 10.1097/GOX.0000000000004489
 51. Ang E., Black C., Irish J. et al. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. *Br J Plast Surg* 2003;56(2):92–9. DOI: 10.1016/s0007-1226(03)00085-7
 52. Goiato M.C., Santos D.M., Danelon M. et al. Hyperbaric oxygen: therapy for patients with maxillofacial implants? *J Craniofac Surg* 2009;20(5):1519–22. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181b176b2
 53. Chang E.I., Hanasono M.M., Butler C.E. Management of unfavorable outcomes in head and neck free flap reconstruction: experience-based lessons from the MD Anderson Cancer Center. *Clin Plast Surg* 2016;43(4):653–67. DOI: 10.1016/j.cps.2016.05.001
 54. Wood C.B., Shinn J.R., Amin S.N. et al. Risk of plate removal in free flap reconstruction of the mandible. *Oral Oncol* 2018;83:91–5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.06.008
 55. Hohlweg-Majert B., Ristow O., Gust K. et al. Impact of radiotherapy on microsurgical reconstruction of the head and neck. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(11):1799–811. DOI: 10.1007/s00432-012-1263-6
 56. Maruyama Y., Inoue K., Mori K. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as predictors of wound healing failure in head and neck reconstruction. *Acta Otolaryngol* 2017;137(1):106–10. DOI: 10.1080/00016489.2016.1218047
 57. Gupta G.P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006;127(4):679–95. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001
 58. Николаев А.А., Слепушкин В.Д. Использование даларгина в отечественной онкологии. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2004;1:5–10. Nikolaev A.A., Slepishkin V.D. The Dalargin in domestic oncology. *Palliativnaya medicina i reabilitatsiya* = Palliative Medicine and Rehabilitation 2004;1:5–10. (In Russ.).
 59. Lobo D.N., Gianotti L., Adiamah A. et al. Perioperative nutrition: recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr* 2020;39(11):3211–27. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.038
 60. Nygren J., Thacker J., Carli F. et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):801–16. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.012

Вклад авторов

Д.Ю. Азовская: сбор данных, анализ научной литературы, написание текста статьи;
 Д.Е. Кульбакин: сбор данных, анализ научной литературы, научное редактирование;
 Е.Л. Чойнзоннов: научное редактирование;
 Д.Н. Васильев: сбор данных, написание текста статьи.

Author's contribution

D.Yu. Azovskaya: data collection, analysis of scientific literature, article writing;
 D.E. Kulbakin: data collection, analysis of scientific literature, scientific editing;
 E.L. Choyznzonov: scientific editing;
 D.N. Vasiliev: data collection, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ю. Азовская / D.Yu. Azovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-1733-4819>
 Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>
 Е.Л. Чойнзоннов / E.L. Choyznzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>
 Д.Н. Васильев / D.N. Vasiliev: <https://orcid.org/0009-0008-0840-5324>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.06.2023. **Принята к публикации:** 20.07.2023.
Article submitted: 17.06.2023. **Accepted for publication:** 20.07.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-82-88>

Клинический опыт комбинированного органосохраняющего лечения рака гортаноглотки с распространением на шейный отдел пищевода

В.А. Рожнов¹, П.И. Спирин¹, В.В. Полькин¹, И.А. Гулидов¹, А.В. Демьянович¹, А.Д. Каприн^{2, 3}, С.А. Иванов¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

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

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

Контакты: Виталий Анатольевич Рожнов vit@mrrc.obninsk.ru

Введение. Рак гортаноглотки составляет около 50 % от общего числа злокачественных новообразований ЛОР-органов. Несмотря на доступность осмотра, у большинства пациентов опухоли этой локализации выявляют на поздних стадиях, а отдаленные результаты лечения местно-распространенного рака гортаноглотки остаются неудовлетворительными.

Клинический случай. В статье представлены 2 клинических случая комбинированного органосохраняющего лечения рака гортаноглотки с распространением на шейный отдел пищевода. На первом этапе пациентам выполнялось органосохраняющее хирургическое лечение с реконструктивно-пластическим компонентом по разработанной в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» методике. Затем проводился послеоперационный курс химиолучевой терапии.

Заключение. Применение комбинированных органосохраняющих методик с использованием перемещенных кожно-мышечных лоскутов при лечении местно-распространенного рака гортаноглотки с вовлечением шейного отдела пищевода позволяет в некоторых случаях избежать калечащего хирургического вмешательства, сохранить гортань и добиться удовлетворительных функциональных результатов, что значительно улучшает качество жизни пациентов

Ключевые слова: рак гортаноглотки, органосохраняющее лечение, хирургическое лечение

Для цитирования: Рожнов В.А., Спирин П.И., Полькин В.В. и др. Клинический опыт комбинированного органосохраняющего лечения рака гортаноглотки с распространением на шейный отдел пищевода. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):82–8. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-82-88>

Clinical experience of combined organ-preserving treatment of laryngopharyngeal cancer with spread to the cervical esophagus

V.A. Rozhnov¹, P.I. Spirin¹, V.V. Polkin¹, I.A. Gulidov¹, A.V. Dem'yanovich¹, A.D. Kaprin^{2, 3}, S.A. Ivanov¹

¹A.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;

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

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

Contacts: Vitaly Anatolyevich Rozhnov vit@mrrc.obninsk.ru

Introduction. Laryngopharyngeal cancer accounts for about half of the total number of malignant neoplasms of ENT organs. Despite the availability of examination, in most patients tumors of this localization are detected at late stages, and the long-term results of treatment of locally advanced cancer of the larynx remain unsatisfactory.

Clinical case. This article presents two clinical cases of combined organ-preserving treatment of laryngopharyngeal cancer with spread to the cervical esophagus. At the first stage, patients underwent organ-preserving surgical treatment

with a reconstructive plastic component according to the methodology developed at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. Then a postoperative course of chemoradiotherapy was carried out.

Conclusion. The use of combined organ-preserving techniques using displaced skin-muscle flaps in the treatment of locally advanced laryngopharyngeal cancer involving the cervical esophagus allows in some cases to avoid crippling surgery, preserve the larynx and achieve satisfactory functional results, which significantly improves the quality of life of patients.

Keywords: laryngopharyngeal cancer, organ-preserving treatment, surgical treatment

For citation: Rozhnov V.A., Spirin P.I., Polkin V.V. et al. Clinical experience of combined organ-preserving treatment of laryngopharyngeal cancer with spread to the cervical esophagus. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(3):82–8. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-82-88>

Введение

Рак гортаноглотки составляет 40–60 % от общего числа злокачественных новообразований ЛОР-органов, 8–10 % – от общего числа онкологических поражений органов головы и шеи и 1,3 % – всех онкологических заболеваний. Абсолютное число впервые выявленных случаев рака гортаноглотки в мире в 2018 г. оказалось равным 80 608 (в том числе в Российской Федерации – 2467). Стандартизованные показатели среди мужчин – 1,6 случая (в РФ – 2,3 случая) на 100 тыс. населения, среди женщин – 0,29 (в РФ – 0,19) [1].

Несмотря на доступность осмотра, типичность анамнеза и жалоб, у большинства больных опухоли гортаноглотки выявляются на поздних стадиях. Согласно данным литературы, пациенты с заболеванием II стадии составляют 14 %, III стадии – 70 %, IV стадии – 16 %. Такая картина во многом обусловлена недостаточностью у врачей знаний о проявлениях заболевания и связанным с этим неадекватным обследованием больных [2].

Несмотря на достижения современной медицины, в частности онкологии, отдаленные результаты лечения рака гортаноглотки остаются неудовлетворительными и зависят главным образом от распространенности опухолевого процесса и методов лечения. Наиболее неблагоприятное течение заболевания и наихудшие результаты терапии наблюдаются у пациентов с распространением опухоли на шейный отдел пищевода, что соответствует индексу T4a по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания. Это отчасти объясняется сложной для диагностики локализацией процесса и связанной с этим выявляемостью патологии на запущенных (неоперабельных) стадиях. Рост опухоли приводит к стенозу шейного отдела пищевода, затруднению прохождения пищи и довольно быстрому истощению пациента (кахексии). Орофарингеальная зона очень хорошо кровоснабжается и имеет обильную лимфатическую сеть, что создает условия для развития регионарного метастазирования.

Основными методами лечения данной категории больных являются хирургическое вмешательство,

химиолучевая и комбинированная терапия с использованием послеоперационной лучевой терапии (ЛТ).

Плоскоклеточный рак гортаноглотки – опухоль с относительно высокими радиочувствительностью и частотой полных ответов на лучевое и химиолучевое лечение [3, 4]. Определенно, данный подход является наиболее щадящим с точки зрения сохранения функционального статуса глотки. Однако результаты такого лечения далеки от удовлетворительных. Рандомизированные исследования относительно терапии заболевания данной стадии, проведенные в онкологическом институте Gustave Roussy (Франция), показали, что 5-летняя выживаемость при проведении ЛТ на первом этапе с последующей операцией составила 14 %, при комбинированном лечении с послеоперационным облучением – 56 % [5].

По данным различных авторов, излечение рака гортаноглотки при комбинированной терапии составляет в среднем 30 %. В редких случаях при условии отсутствия поражения регионарного лимфоколлектора этот показатель достигает 50 %.

У данной категории больных комбинированное лечение в большинстве случаев осуществляется следующим образом: на первом этапе выполняется хирургическое вмешательство в объеме тотальной ларингофарингоэзофагэктомии с формированием оростомы и фарингостомы, затем проводится послеоперационный курс ЛТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 60–66 Гр в самостоятельном варианте или в сочетании с химиотерапией препаратами платины. Спустя 6–12 мес при благоприятном течении заболевания осуществляется пластика эзофагостомы и оростомы различными методами.

В практику хирургов, занимающихся этой патологией, вошел метод хирургического вмешательства в объеме тотальной ларингофарингоэзофагэктомии с пластикой желудочным стеблем. Однако такой объем хирургического вмешательства является травматичным и чрезвычайно сложным с точки зрения хирургической техники и реабилитации пациентов. Согласно исследованиям Республиканского клинического онкологического диспансера (Казань) осложнения в послеоперационном периоде

составили 54 %, послеоперационная летальность — 20 %. При этом показатель 5-летней выживаемости не превысил 14 %, а лечебный патоморфоз при проведении предоперационной ЛТ в 50 % случаев представлен лишь 0–II степенью [6].

В последнее время все больше в практику входят методики, включающие микрососудистую реконструкцию гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Такие виды пластики имеют много преимуществ, но не лишены и недостатков. Отмечается довольно высокая частота (около 50 %) образования рубцовых сужений в месте нижнего анастомоза при применении лучевого лоскута. Использование тонкокишечного висцерального лоскута требует большого опыта хирургической бригады и может повлечь за собой тяжелые осложнения в брюшной полости [7].

Вышеперечисленные проблемы вынуждают искать новые подходы к лечению пациентов с местно-распространенными злокачественными новообразованиями гортаноглотки, в том числе различные варианты химиолучевого лечения [8, 9].

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» разработана и запатентована методика комбинированного органосохраняющего лечения местно-распространенного рака гортаноглотки. Суть метода заключается в выполнении на первом этапе органосохраняющего хирургического вмешательства с реконструкцией органа путем перемещения васкуляризированного кожно-мышечного лоскута на основе большой грудной мышцы. На втором этапе выполняется послеоперационный курс дистанционной ЛТ или химиолучевой терапии в зависимости от результатов планового морфологического исследования операционного материала. Имеется опыт использования описанного метода лечения местно-распространенного рака гортаноглотки с распространением на шейный отдел пищевода (см. клинические наблюдения).

Клиническое наблюдение 1

В поликлинику Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» обратилась пациентка с жалобами на дисфагию, наблюдающуюся в течение 3 мес. При комплексном обследовании выявлено новообразование гортаноглотки с переходом на верхний пищеводный сфинктер (рис. 1). По данным компьютерной томографии (КТ) определяется опухоль задней стенки гортаноглотки с распространением на дно грушевидных синусов с обеих сторон и шейный отдел пищевода размерами 18 × 36 мм и протяженностью до 65 мм. По данным эзофагогастродуоденоскопии отмечается экзофитная опухоль в области гортаноглотки с переходом на жом пищевода и его верхнюю треть с при-

знаками распада и кровотечения. При морфологическом исследовании биопсийного материала верифицирован плоскоклеточный рак. Также отмечен выраженный дефицит массы тела (индекс массы тела — 15,2 кг/м²). По итогам тщательного обследования пациентке установлен диагноз: рак гортаноглотки, cT4aN0M0, IVA стадия.

Консилиум в составе специалистов различных профилей выработал индивидуальный план комбинированного лечения. На первом этапе запланировано органосохраняющее хирургическое лечение в объеме резекции глотки с шейным отделом пищевода и реконструкцией кожно-мышечным лоскутом на основе большой грудной мышцы, радикальной шейной лимфаденэктомии слева.

Нижняя трахеостомия и шейная лимфодиссекция выполнены по общепринятым методикам, фаринготомия — по Троттеру. Обнажена задняя стенка глотки и шейного отдела пищевода, она отсепарована от предпозвоночной фасции. Вскрыт просвет гортаноглотки и шейного отдела пищевода (рис. 2, а). Опухоль удалена единым блоком с отступом 1 см от видимых границ (рис. 2, б). В области передней грудной стенки слева проведена разметка кожно-мышечного лоскута. Лоскут выделен, мобилизован и перемещен в подкожном тоннеле в область дефекта гортаноглотки и шейного отдела пищевода (рис. 2, в). С помощью кожной порции лоскута сформирована внутренняя выстилка гортаноглотки и устья пищевода (рис. 2, г). Мышечная порция герметично подшита к мягким тканям. Установлены носопищеводный зонд, аспирационные дренажи в области операционных ран на шее и передней грудной стенке. Раны послойно ушиты.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Носопищеводный зонд удален на 16-е сутки после хирургического вмешательства. По данным рентгеноскопии



Рис. 1. Ларингоскопическая картина: опухоль поражает заднюю стенку гортаноглотки с распространением на устье пищевода

Fig. 1. Laryngoscopy: tumor affects the posterior wall of the laryngopharynx and advances into the mouth of the esophagus

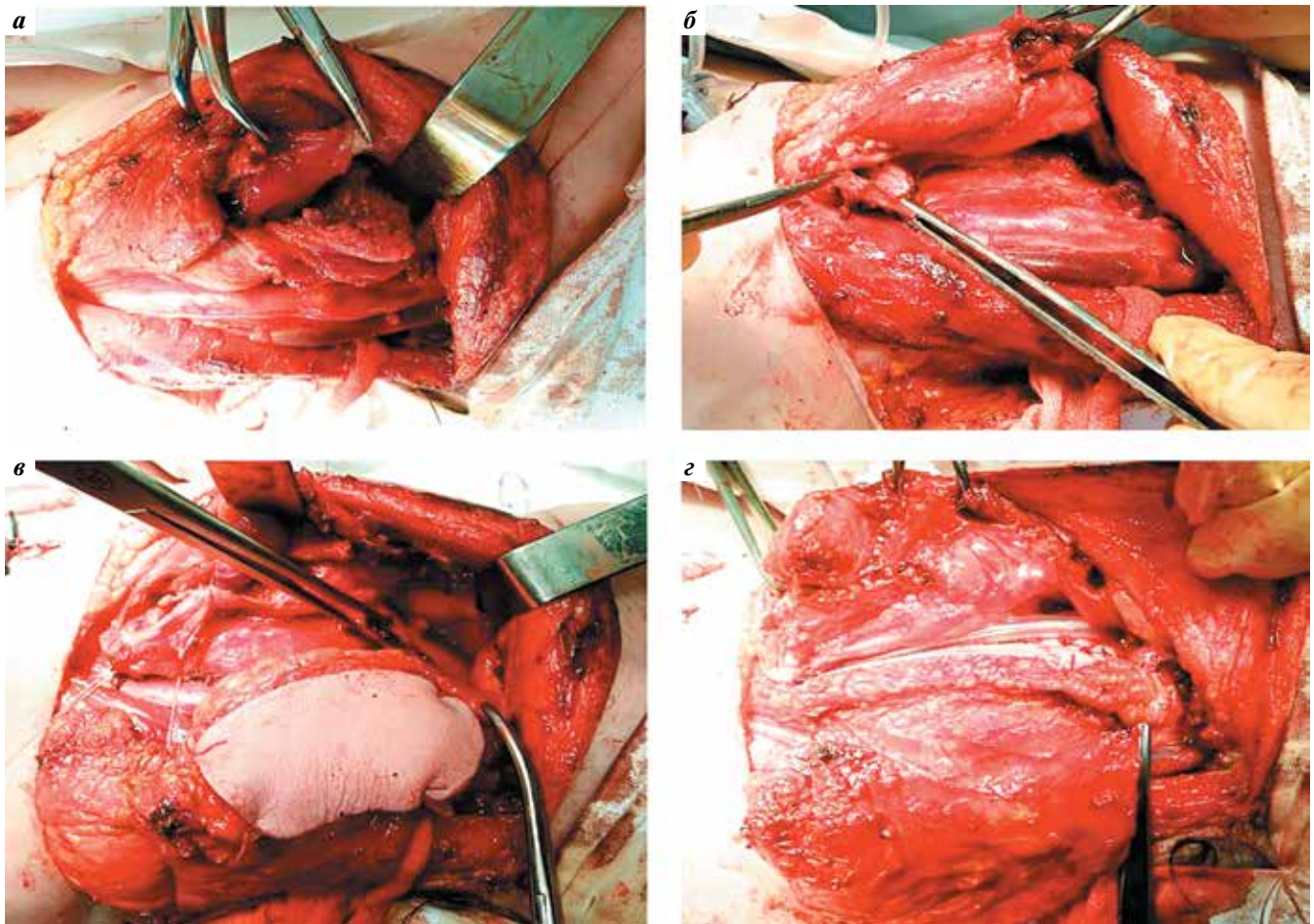


Рис. 2. Вид операционной раны: а — вскрыт просвет гортаноглотки; б — опухоль удалена в пределах здоровых тканей; в — перемещение кожно-мышечного лоскута; з — формирование внутренней выстилки гортаноглотки

Fig. 2. Surgical wound: а — laryngopharynx is opened; б — tumor is resected in the margins of healthy tissues; в — transfer of the musculocutaneous flap; з — formation of the internal laryngopharyngeal lining

акта глотания, контрастное вещество свободно проходит в пищевод, его выхода за пределы глотки и пищевода не отмечено. Результаты морфологического исследования операционного материала: фрагмент стенки гортаноглотки и пищевода с инвазивным ростом в подслизистом и мышечном слоях плоскоклеточного ороговевающего рака, края резекции интактны, в лимфатических узлах опухоль не обнаружена.

В связи с наличием только одного фактора неблагоприятного прогноза (первичная опухоль T4a) на втором этапе комбинированного лечения проведен послеоперационный курс дистанционной ЛТ в самостоятельном варианте. Облучение осуществляли последовательно в 2 этапа. На первом этапе в объем облучения включали лимфоколлекторы шеи билатерально (группы II–IVa, VI, VIIa) и ложе удаленной опухоли (GTV + 10 мм). Облучение проводили в разовой очаговой дозе 2 Гр до СОД 50 Гр. Далее объем облучения сократили до ложа удаленной первичной опухоли с подведением к мишени СОД 60 Гр. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно, в непрерывном ре-

жиме. На момент завершения курса ЛТ отмечались явления ранней токсичности: мукозит II–III степени, радиодерматит I степени.

При динамическом наблюдении в течение года после окончания лечения данных за прогрессирование опухолевого процесса нет, дыхание и глотание не нарушены, голосовая функция удовлетворительная.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка, 64 лет, обратилась в Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» с жалобами на болезненность в горле при глотании с иррадиацией в правое ухо, наблюдавшуюся в течение 4 мес. По месту жительства выявлено новообразование задней стенки глотки (рис. 3, а). Выполнена биопсия новообразования, верифицирован плоскоклеточный рак. По данным КТ выявлена опухоль задней стенки глотки с распространением на начальный отдел пищевода размерами 25 × 20 × 30 мм, на шее справа — единичные

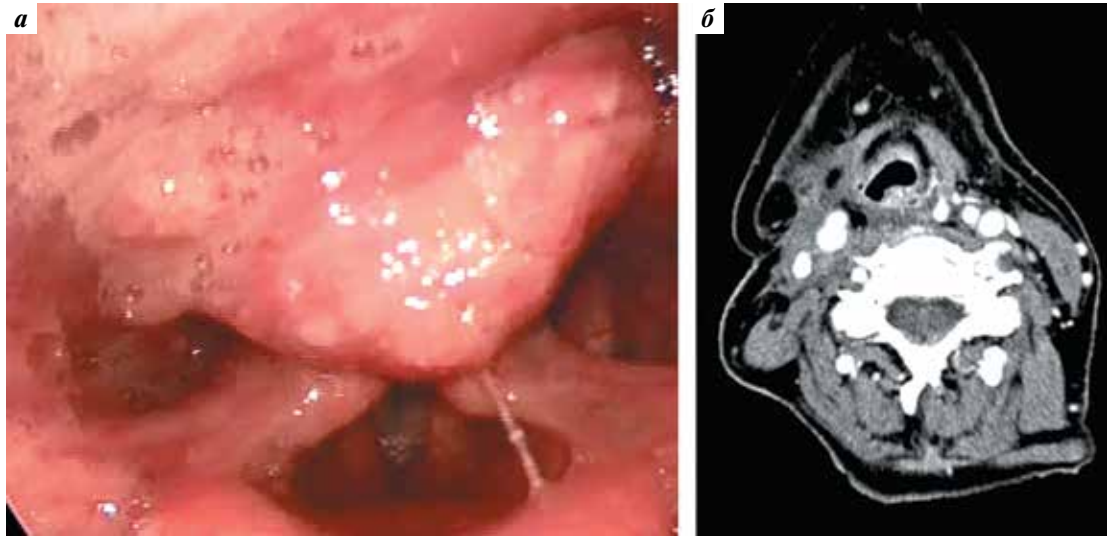


Рис. 3. Вид первичной опухоли: а — ларингоскопическая картина; б — компьютерная томография шеи

Fig. 3. Primary tumor: а — laryngoscopy; б — computed tomography of the neck

увеличенные лимфатические узлы (рис. 3, б). По итогам комплексного обследования пациентке установлен диагноз: рак гортаноглотки, сT4aN2bM0, IVA стадия. Тактика лечения обсуждалась на междисциплинарном консилиуме, выработан индивидуальный план лечения.

На первом этапе пациентке проведено органосохраняющее хирургическое лечение в объеме резекции гортаноглотки и шейного отдела пищевода с реконструкцией перемещенным кожно-мышечным лоскутом на основе большой грудной мышцы, радикальной шейной лимфаденэктомии справа. После трахеостомии и шейной лимфодиссекции, выполненных по общепринятым методикам, проведена фаринготомия по Троттеру, задние стенки глотки и шейного отдела пищевода отсепарованы от предпозвоночной фасции. Вскрыт просвет глотки и шейного отдела пищевода (рис. 4, а). Опухоль удалена единым блоком с отступом от видимых границ ≥ 1 см (рис. 4, б). Проведена разметка кожно-мышечного лоскута в области передней грудной стенки. Лоскут выделен, мобилизован, перемещен в подкожном тоннеле в область дефекта глотки и шейного отдела пищевода. С помощью кожной порции лоскута сформирована внутренняя выстилка глотки и устья пищевода (рис. 4, в). Мышечная порция герметично фиксирована к окружающим мягким тканям. Установлены носопищеводный зонд, аспирационные дренажи. Раны послойно ушиты.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Носопищеводный зонд удален на 2-е сутки. По данным планового морфологического исследования операционного материала в 2 лимфатических узлах выявлены метастазы плоскоклеточного ороговевающего рака без экстранодального распространения, а также фрагмент стенки гортаноглотки и шейного отдела пищевода с инвазивным ростом в мышечный слой изъязвленного плоскоклеточного ороговевающего рака.

В связи с удовлетворительным состоянием пациентки в послеоперационном периоде (оценка по шкале Восточной объединенной группы онкологов, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) — 0–1 балл) и наличием 2 факторов неблагоприятного прогноза (T4a, N2b) на втором этапе комбинированного лечения принято решение о проведении послеоперационного курса ЛТ на фоне химиотерапии цисплатином (в дозе 100 мг/м², 1 введение 1 раз в 3 нед). Объем профилактического облучения при опухолях задней стенки гортаноглотки с распространением на начальные отделы пищевода и наличием ипсилатеральных регионарных метастазов должен включать в себя 1b группу на стороне поражения, группы II–IVa, VI, VIIa билатерально [10].

После подведения «широкими полями» СОД 50 Гр объемом облучения сократили до ложа удаленной первичной опухоли и регионарных метастазов с подведением к объему СОД 60 Гр. Лечение осуществляли в конвенциональном режиме. Дозное распределение и гистограмма «доза–объем» представлены на рис. 5. На фоне химиолучевой терапии отмечались явления гематологической токсичности I степени тяжести (нейтропения). Проводилась местная и системная противовоспалительная терапия. К моменту завершения курса зарегистрированы мукозит II степени, радиодерматит I степени.

В ходе динамического наблюдения в течение года после окончания лечения данных за прогрессирование опухолевого процесса не отмечено. Разделительная и дыхательная функции полностью восстановлены. Оценивать голосовую функцию по объективным критериям нецелесообразно в связи с тем, что хирургическое вмешательство не затрагивало складочный отдел гортани. Однако у обеих больных отмечен парез гортани слева. Это обусловлено нарушением иннервации гортани из-за хирургического доступа при операциях; средний отдел гортани и конкретно

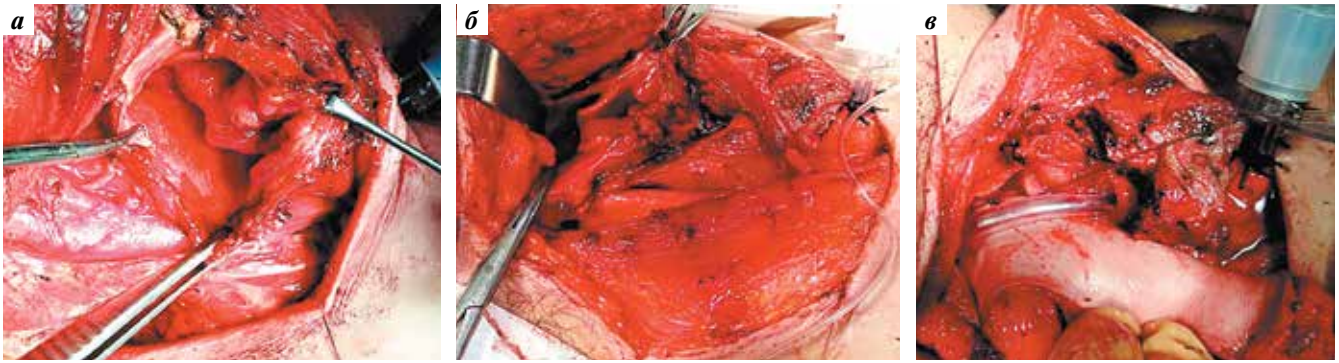


Рис. 4. Вид операционной раны: а — вскрыт просвет гортаноглотки; б — опухоль удалена в пределах здоровых тканей; в — формирование внутренней выстилки гортаноглотки

Fig. 4. Surgical wound: а — laryngopharynx is opened; б — tumor is resected in the margins of healthy tissues; в — formation of the internal laryngopharyngeal lining

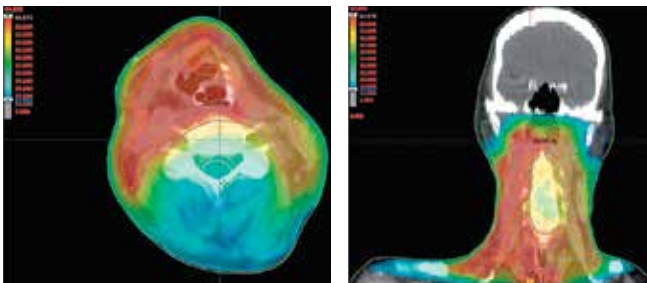
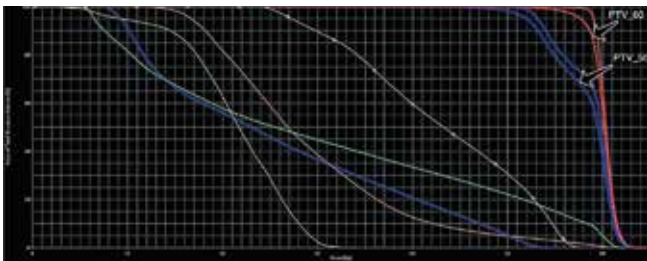


Рис. 5. Дозное распределение лучевой терапии и гистограмма «доза—объем»

Fig. 5. Dose distribution of radiotherapy and dose—volume histogram

голосовые связки находились вне зоны хирургического вмешательства. В связи с этим наблюдалась незначительная осиплость. В целом голосовая функция осталась удовлетворительной.

Заключение

Таким образом, применение комбинированных органосохраняющих методик с использованием перемещенных кожно-мышечных лоскутов при лечении местно-распространенного рака гортаноглотки с вовлечением шейного отдела пищевода позволяет в некоторых случаях избежать калечащего хирургического вмешательства в объеме ларингофарингэктомии, сохранить гортань и добиться удовлетворительных функциональных результатов, что значительно улучшает качество жизни пациентов. При этом следует отметить меньшую травматичность и вероятность развития тяжелых послеоперационных осложнений по сравнению с методиками, включающими пластику желудочным стеблем или различные сложные микрохирургические реконструкции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации Минздрава России по лечению рака гортаноглотки, 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/27_1. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation on the treatment of laryngeal cancer, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/27_1. (In Russ.).
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., Практическая медицина, 2013. Paches A.I. Tumors of the head and neck. Moscow, Practical Medicine, 2013. (In Russ.).
3. Гордон К.Б., Гулидов И.А., Семенов А.В. и др. Ранние результаты лучевой терапии местно-распространенного рака органов головы и шеи в режиме ускоренного фракционирования. Радиация и риск 2018;27(2):107–16.
4. Гордон К.Б., Гулидов И.А., Рожнов В.А., Семенов А.В. Возможности химиолучевого лечения первичных местно-распространенных опухолей органов головы и шеи. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2018;3:68–74. Gordon K.B., Gulidov I.A., Rozhnov V.A., Semenov A.V. Possibilities of chemoradiotherapy of primary locally widespread tumors of the head and neck organs. Onkologiya, zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology, P.A. Herzen Journal 2018;3:68–74. (In Russ.).
5. Cachin Y., Brugere J., Tran-Ba-Huy P., Eschwege F. Results of surgical treatment of cancers of the hypopharynx. Experience

- at the Institut Gustave-Roussy, Villejuif, 1960–1970. Acta Otorhinolaryngol Belg 1973;27(8):1010–6. (In French).
6. Рудык А.Н., Сигал Е.И., Насруллаев М.М. и др. Ларингофарингоэзофагэктомия с одномоментной эзофагофарингопластикой в лечении рака шейного отдела пищевода с распространением на гортаноглотку. Поволжский онкологический вестник 2014;2:36–41.
Rudyk A.N., Sigal E.I., Nasrullaev M.M. et al. Laryngopharyngoesophagectomy with simultaneous esophagopharyngoplasty in the treatment of cancer of the cervical esophagus with spread to the larynx. Povolzhskij onkologicheskij vestnik = Volga Oncological Bulletin 2014;2:36–41. (In Russ.).
7. Остринская Т.В., Жуманкулов А.М., Анисимова А.В. Реконструкция постоперационных дефектов при опухолях гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Опухоли головы и шеи 2017;7(3):39–46.
DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-39-46
Ostrinskaya T.V., Zhumankulov A.M., Anisimova A.V. Reconstruction of postoperative defects after removal of hypopharyngeal and cervical esophageal tumors. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017;7(3):39–46. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-39-46
8. Маджидов М.Г. Новый подход к химиолучевому лечению больных местно-распространенным раком гортаноглотки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(1):18–9.
Majidov M.G. A new approach to chemoradiotherapy of patients with locally advanced laryngopharyngeal cancer. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN. = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences 2006;17(1):18–9. (In Russ.).
9. Бойков В.П., Гладиллина И.А., Павлюк Д.Ю., Струков И.Г. Лечебная тактика при раке гортаноглотки. Практическая онкология 2003;4(1):51–5.
Boikov V.P., Gladilina I.A., Pavlyuk D.Yu., Strukov I.G. Therapeutic tactics for laryngopharyngeal cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2003;4(1):51–5. (In Russ.).
10. Biau J., Lapeyre M., Idriss Troussier I. et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. Radiother Oncol 2019;134:1–9.
DOI: 10.1016/j.radonc.2019.01.018

Вклад авторов

В.А. Рожнов, И.А. Гулидов, А.В. Демьянович: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
П.И. Спирин: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
В.В. Полькин, А.Д. Каприн, С.А. Иванов: анализ полученных данных.

Authors' contribution

V.A. Rozhnov, I.A. Gulidov, A.V. Dem'yanovich: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;
P.I. Spirin: article writing, review of publications on the topic of the article;
V.V. Polkin, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID authors

В.А. Рожнов / V.A. Rozhnov: <https://orcid.org/0000-0003-4966-1187>
П.И. Спирин / P.I. Spirin: <https://orcid.org/0000-0002-6919-9041>
В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0002-3071-3971>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

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 публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 07.04.2023. **Принята к публикации:** 21.06.2023.

Article submitted: 07.04.2023. **Accepted for publication:** 21.06.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-89-97>

Тактика лечения при рецидивах остеосаркомы нижней челюсти: клинический случай

О.А. Саприна, М.А. Кропотов, Б.Б. Выжигина, К.А. Ганина

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

Остеосаркома нижней челюсти является редкой злокачественной опухолью органов головы и шеи. Морфологически и рентгенологически саркомы челюстей идентичны саркомам туловища и конечностей, но отличаются от них течением и прогнозом заболевания. Стратегия лечения гнатических сарком аналогична терапии периферических сарком и представляет собой комплексный мультидисциплинарный подход. Роль неoadъювантной химиотерапии остается спорной, так же как и адъювантной, в связи с недостаточным количеством научных работ. Хирургическое лечение с достижением чистых краев резекции является основным благоприятным прогностическим фактором. Для реконструкции нижней челюсти в последнее десятилетие широко используется ревааскуляризованный малоберцовый аутоотрансплантат. Тактика лечения при рецидивах сарком напрямую зависит от возможности радикального удаления опухоли. Несмотря на повышенную техническую сложность, реконструкция вторым свободным малоберцовым лоскутом может быть выполнена безопасно, надежно и дать результаты, аналогичные результатам исходной реконструкции. Применение лучевой терапии ограничено нерезектабельными или рецидивирующими поражениями. Известно, что для сарком нижней челюсти характерны высокие показатели выживаемости и низкая частота метастазирования, однако локальные рецидивы значительно ухудшают прогноз пациентов. В статье представлен клинический случай лечения рецидивирующей остеосаркомы нижней челюсти с использованием второго малоберцового аутоотрансплантата.

Ключевые слова: остеосаркома нижней челюсти, саркомы костей, свободный малоберцовый лоскут

Для цитирования: Саприна О.А., Кропотов М.А., Выжигина Б.Б., Ганина К.А. Тактика лечения при рецидивах остеосаркомы нижней челюсти: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):89–97. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-89-97>

Treatment strategies of recurrent jaw osteosarcoma: case report

O.A. Saprina, M.A. Kropotov, B.B. Vyzhigina, K.A. Ganina

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

Contacts: Oksana Aleksandrovna Saprina isabekian@mail.ru

Osteosarcoma of jaw is a rare malignant neoplasm of the maxillofacial region. Morphologically and radiologically identical to trunk and extremities sarcomas, but clinical features and prognosis of the disease have important differences. The strategy in treatment of gnathic sarcomas extrapolated from peripheral sarcomas, and represents an integrated multidisciplinary approach. The role of neoadjuvant chemotherapy remains controversial as well as adjuvant chemotherapy due to lack of clinical research. Surgical treatment with achievement of clean resection margins is the main favorable prognostic factor. Fibular free flap has been widely used for the last decade for mandible reconstruction. The strategies of treatment recurrent disease directly depend on ability to perform complete resection. Despite increased technical complexity, secondary free peroneal flap reconstruction can be performed safely, reliably, and with similar results to the premier segmental mandibulectomy. The use of radiation therapy is limited to unresectable or recurrent lesions. Well known that jaw osteosarcomas have a relatively higher survival rate and low metastasis rate, however, local recurrences significantly worsen the prognosis of patients. The following is a clinical case of treatment recurrent jaw osteosarcoma using second fibular free flap.

Keywords: osteosarcoma of the mandible, bone sarcoma, free fibular flap

For citation: Saprina O.A., Kropotov M.A., Vyzhigina B.B., Ganina K.A. Treatment strategies of recurrent jaw osteosarcoma: case report. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(3):89–97. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-89-97>

Введение

Остеосаркома — наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная опухоль кости, поражающая метафиз длинных трубчатых костей: большеберцовой, бедренной и плечевой. По частоте возникновения данная патология челюсти занимает 4-е место и составляет 6–7 % всех случаев, при этом чаще возникает на нижней челюсти [1, 2]. Саркомы челюстей представляют собой одиночное поражение участка кости, хотя сообщалось и о метасиндромных поражениях [3].

В 80–90 % случаев остеосаркома представляет собой анапластическую опухоль высокой степени злокачественности. В зависимости от гистологических характеристик опухоли к классическим остеосаркомам относят остеобластическую, хондробластическую и фибробластическую остеосаркомы [4–6].

Остеосаркома челюстей морфологически и рентгенологически идентична саркомам конечностей, но имеет важнейшие отличия от них, включая возраст проявления болезни, клинические признаки, тип лечения и его результаты [1]. Средний возраст обнаружения данной патологии составляет 30–50 лет, что на 10–20 лет больше, чем у пациентов с саркомами конечностей. Классическими симптомами сарком костей являются нарушение функции и боль, которая часто связана с нагрузкой на пораженную область. При саркомах челюсти, кроме прочего, могут наблюдаться и другие симптомы, обусловленные ростом массы опухоли: расшатывание

зубов, парестезии губ, а при более агрессивном течении заболевания — тризм, экзофтальм, заложенность носа, носовое кровотечение, воспаление десен [7].

Стратегия лечения гнатических сарком в основном аналогична терапии периферических сарком, поскольку особых патогистологических, рентгенологических или иммуногистохимических различий между ними до сих пор не описано. Саркомы челюсти чаще всего характеризуются локальным процессом и низким метастатическим потенциалом. Локальные рецидивы являются основной причиной смертности, в отличие от рецидивов в длинных трубчатых костях, которые обусловлены отдаленным метастазированием [4, 8]. Вследствие этого достижение чистых краев резекции на первом этапе лечения сарком челюсти показывает наилучшие результаты.

Ниже представлен клинический случай лечения рецидивирующей остеосаркомы нижней челюсти с использованием второго малоберцового аутооттрансплантата.

Клинический случай

Больная Р., 35 лет, 13.05.2021 поступила в клинику Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом «остеосаркома нижней челюсти, T2N0M0, IV стадия». Состояние после хирургического лечения, проведенного в 2018 и 2020 г. (6 курсов химиотерапии); рецидив (рис. 1).

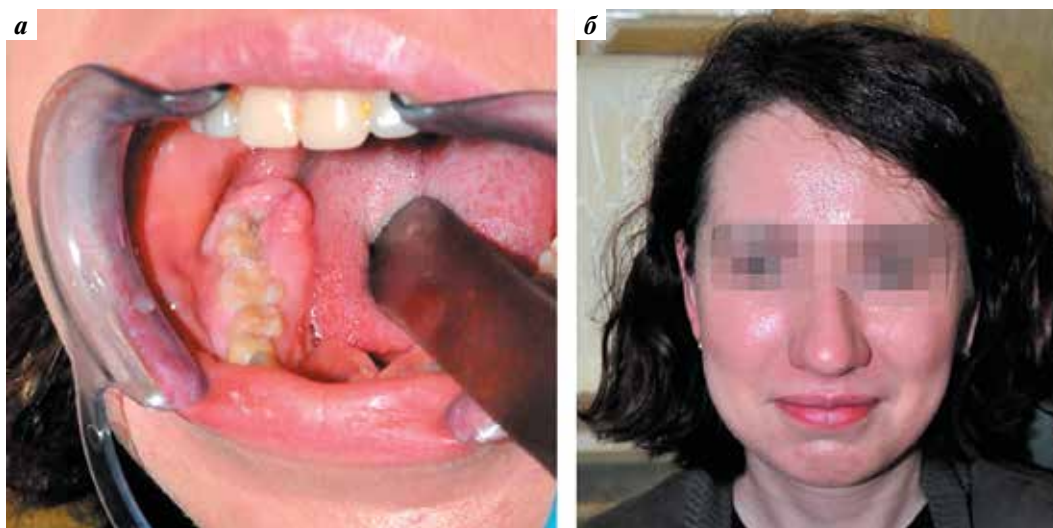


Рис. 1. Остеосаркома нижней челюсти у пациентки Р., 35 лет: а — первичная опухоль альвеолярного края нижней челюсти справа; б — внешний вид больной

Fig. 1. Osteosarcoma of the mandible in female patient R., 35 years: а — primary tumor of the alveolar margin of the mandibula on the right; б — appearance of the patient



Рис. 2. Рецидив заболевания: а, б — внешний вид пациентки (линия нижней челюсти асимметрична); в — сглаженность переходной складки, в области тела нижней челюсти определяется опухоль размерами $4,5 \times 3,0$ см плотной консистенции, розового цвета, крупнобугристая, справа — дентальные имплантаты

Fig. 2. Relapse of the disease: а, б — the appearance of the patient (the line of the lower jaw is asymmetrical); в — smoothness of the transitional fold is observed, in the region of the body of the jaw, a tumor lesion size is 4.5×3.0 cm, dense consistency, pink color, large-tuberous, on the right — dental implants are defined

Из анамнеза известно, что пациентке в 2018 г. выполнено удаление эпюлиса, подтвержденного гистологическим исследованием, в области альвеолярного края нижней челюсти справа. Через 2 года появились жалобы на припухлость в области зоны хирургического вмешательства. Выполнена биопсия, по данным гистологического исследования (№ 2372/18) — остеогенная саркома.

Больная дообследована; признаков отдаленного метастазирования и поражения регионарных лимфатических узлов не выявлено. На первом этапе принято решение о проведении радикального хирургического лечения. В ноябре 2020 г. выполнена операция в объеме сегментарной резекции нижней челюсти с экзартикуляцией и реконструкции дефекта малоберцовым реваскуляризированным аутоотрансплантатом. По данным послеоперационного гистологического исследования (№ 3321/20) — клинкоморфологическая картина роста остеосаркомы G_3 нижней челюсти справа хондробластического варианта с поражением ветви угла и тела нижней челюсти, прорастанием в окружающие мягкие ткани и слизистую оболочку, с изъязвлением последней. Пациентке назначено комбинированное лечение: 6 курсов полихимиотерапии по схеме AP (доксорубицин в дозе 25 мг/м^2 внутривенно капельно в 1–3-й дни, цисплатин в дозе 75 мг/м^2 внутривенно капельно на 4-й день). С 21.12.2020 по 16.04.2021 проведены 6 курсов полихимиотерапии по описанной схеме, перерывов и отсрочек в лечении в связи с токсичностью не наблюдалось.

Спустя 1,5 года после проведенной терапии, в октябре 2021 г., начато ортодонтическое восстановительное лечение. В марте 2022 г. стоматолог по месту жительства заподозрил рецидив. Пациентка направлена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина.

По данным осмотра конфигурация лица изменена за счет ранее проведенного хирургического вмешательства. В полости рта, в области правой щеки, определя-

ется кожная площадка свободного малоберцового аутоотрансплантата, который полностью адаптирован; отмечается положительная капиллярная реакция. В области тела нижней челюсти наблюдается опухолевидное образование размерами $4,5 \times 3,0$ см, плотной консистенции, не смещаемое относительно подлежащих тканей, розового цвета, крупнобугристое (рис 2).

По данным компьютерной томографии вдоль верхнего края опила нижней челюсти на уровне 1–2-го зуба отмечается участок утолщения кости размером до 0,6 см, на других уровнях опила нижней челюсти и по ходу аутоотрансплантата изменений структуры костей не выявлено.

Выполнена биопсия образования (№ 9923/22); морфологическая картина соответствует остеосаркоме высокой степени злокачественности.

С целью улучшения послеоперационных результатов, сохранения непрерывной дуги нижней челюсти и, следовательно, улучшения эстетических результатов выполнено 3D-моделирование (рис 3).

Пациентке 25.05.2022 выполнены сегментарная резекция нижней челюсти с реконструкцией вторым реваскуляризированным малоберцовым аутоотрансплантатом и трахеостомия (рис. 4, 5).

Малоберцовый аутоотрансплантат имеет кожную площадку размерами 8×5 см. Костный трансплантат фиксирован мини-пластинами к фрагментам нижней челюсти. Кожная площадка фиксирована к краям дефекта. С помощью микроскопа под видеооптическим увеличением сформированы микрососудистые анастомозы на контралатеральной стороне шеи в связи с центральным расположением дефекта. Послеоперационный период протекал без особенностей; заживление ран первичное, назогастральный зонд удален на 10-е сутки. Пациентка реабилитирована и выписана в удовлетворительном состоянии (рис. 6, 7).

Гистологическое заключение (№ 15107/22): остеосаркома нижней челюсти с хрящевым компонентом,

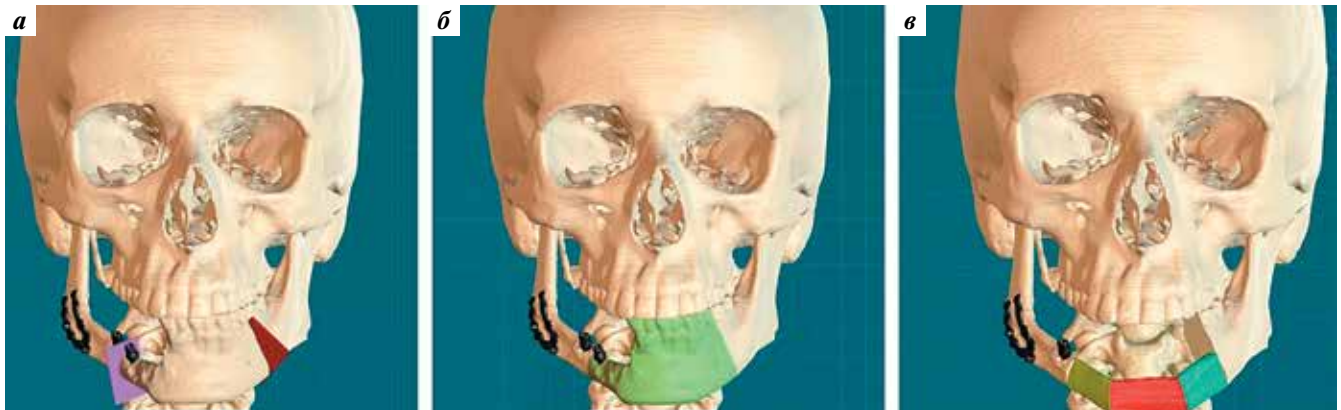


Рис. 3. 3D-моделирование: планирование индивидуального компьютерного шаблона

Fig. 3. 3D modeling: planning customized computer-assisted template

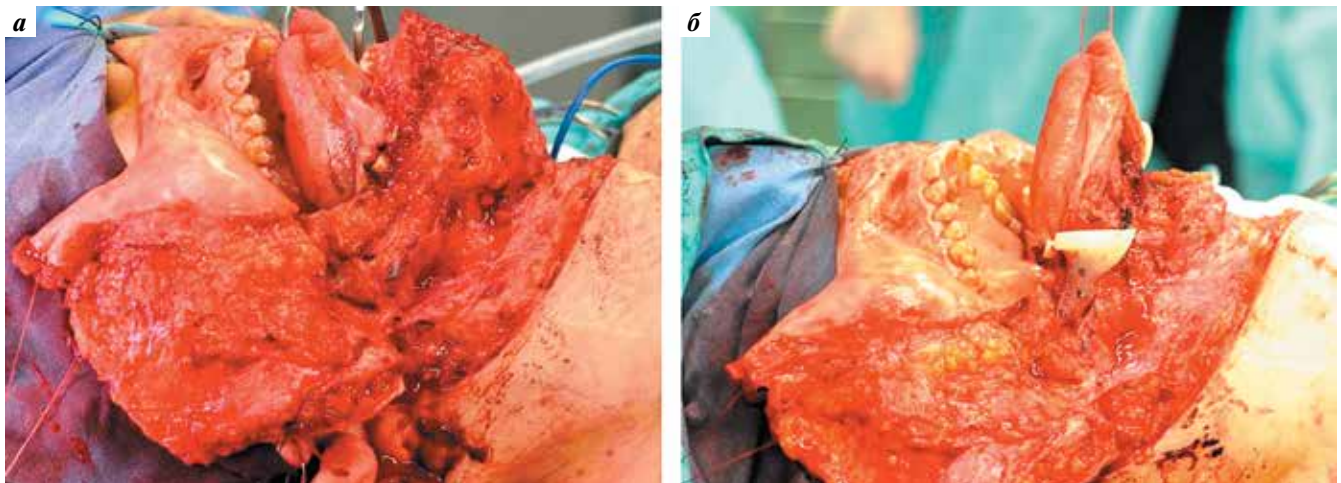


Рис. 4. Этапы операции: а — вид операционной раны до удаления опухоли нижней челюсти; б — вид операционной раны после удаления опухоли. Визуализируется фиксированный резекционный шаблон, изготовленный с использованием 3D-моделирования. Протяженность дефекта составила около 6 см, включая край первого малоберцового аутотрансплантата до неизмененного края нижней челюсти

Fig. 4. Surgery stages: а — intraoral view of tumor before removal jaw tumor; б — view of the surgical wound after removal of the tumor. Visualized fixed resection template customized computer-assisted. The length of the defect was about 6 centimeters, including the edge of the first fibular graft to the unchanged edge of the jaw



Рис. 5. Этапы операции: а — резецированная опухоль с дентальным имплантатом малоберцового аутотрансплантата; б — выкроенный малоберцовый аутотрансплантат с а. и v. peroneus; в — вид операционной раны после фиксации малоберцового аутотрансплантата титановой пластиной. Клипсы на а. facialis, v. facialis и v. jugularis externa слева

Fig. 5. Surgery stages: а — external view of tumor, which involved fibular graft with dental implant; б — fibular flap with а. and v. peroneus; в — view of the surgical wound after fixation of the fibular autograft with a titanium plate. Clips on а. facialis, v. facialis and v. jugularis externa on the left



Рис. 6. Результаты операции: а, б — вид пациентки спустя 2 нед после хирургического лечения; в — полость рта пациентки. Кожная площадка розового цвета, капиллярная реакция положительная, заживление раны первичным натяжением

Fig. 6. Surgical results: а, б — patient 2 weeks after surgery; в — oral cavity: pink skin area, positive capillary reaction, wound healing by primary intention



Рис. 7. Ортопантомограмма спустя 2 мес после хирургического лечения

Fig. 7. Orthopantomogram 2 months after surgery

составляющим менее 50 %, высокой степени злокачественности. В регионарных лимфатических узлах метастазов саркомы не обнаружено.

В послеоперационном периоде пациентке рекомендована лучевая терапия на ложе удаленной опухоли. С 10.08.2022 по 14.09.2022 проведен курс лучевой терапии в разовой очаговой дозе 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 62,5 Гр. В ходе контрольной компьютерной томографии в декабре 2022 г. признаков локального или отдаленного рецидива не выявлено (рис. 8).

Обсуждение

Частота возникновения новых случаев остеосаркомы нижней челюсти составляет около 0,07 случая на 100 тыс. человек в год [9]. Несмотря на гистопатологическое сходство сарком длинных трубчатых костей и гнатических сарком, биологически они различаются. Известно, что при саркоме нижней челюсти наблюдаются высокие показатели выживаемости и низкая частота метастазирования по сравнению с саркомами длинных трубчатых костей.



Рис. 8. Компьютерная томография органов головы и шеи от декабря 2022 г., спустя 3 мес после окончания лучевой терапии. Изменений в мягких тканях дна полости рта, а также вдоль использованных фрагментов малберцово-костной и краев опилок нижней челюсти не выявлено

Fig. 8. Computed tomography of the head and neck organs, December 2022, 3 months follow up after radiation therapy. Revealed no changes in the soft tissues of the floor of the mouth and along the used fragments of the fibula and along the edges of the sawdust of the jaw

Основной метод лечения сарком челюстей — хирургический, с проведением послеоперационной химиотерапии в зависимости от наличия определенных патологических факторов риска. R.J. Lee и соавт. [10] выделили следующие прогностические факторы, определяющие общую выживаемость и прогноз пациентов:

возраст на момент постановки диагноза, стадия на момент проявления заболевания, размер опухоли и адекватное хирургическое лечение. Исследование этих авторов с использованием реестра опухолей SEER является крупнейшим на сегодняшний день: в нем представлены данные о 541 пациенте с остеосаркомой нижней челюсти. Через 5 лет общая выживаемость и выживаемость, зависящая от основного заболевания, оцененные с помощью метода Каплана–Мейера, составили 53 и 62 % соответственно, через 10 лет – 35 и 54 % соответственно. К сожалению, R.J. Lee и соавт. в своем анализе не сообщили о частоте развития рецидивов, а также о частоте и скорости метастазирования.

Лечение сарком головы и шеи в первую очередь заключается в локальном контроле над заболеванием с целью снижения риска метастазирования. «Золотым стандартом» является хирургическое вмешательство с широкими краями резекции – предпочтительно >5 мм. В ретроспективном исследовании M. August и соавт. [11] с участием 30 пациентов с саркомами челюсти, которым была проведена радикальная операция с чистыми краями резекции >5 мм, наблюдалось меньшее число случаев местных рецидивов и отдаленного метастазирования. Безрецидивная выживаемость при краях резекции <5 мм составила 27 %, а при краях резекции >5 мм – 62 %. Кроме того, результаты исследования M. August и соавт. подтверждают роль применения полихимиотерапии для лечения гнатических сарком, как и данные исследования J. Thariat, в котором оценивалась эффективность использования 4 противоопухолевых лекарственных средств [12]. Это формирует основной подход к лечению: сочетание хирургического вмешательства и адъювантной химиотерапии.

R. R. Kassir и соавт. [13] провели метаанализ влияния адъювантной терапии на исход заболевания и выживаемость у пациентов с гнатическими остеосаркомами. В их анализ были включены 173 пациента: 49 % – с остеосаркомой нижней челюсти, 37 % – с остеосаркомой верхней челюсти, остальные – с опухолью экстрагнатической локализации (орбита и др.). Авторы не обнаружили значительного влияния адъювантной химиотерапии или лучевой терапии на показатели выживаемости больных. Кроме того, они выявили, что пациенты с положительными краями резекции во время операции имеют худший прогноз (независимо от того, проводится адъювантная химиотерапия или нет) по сравнению с пациентами с остеосаркомой нижней челюсти. Сообщается, что радикальные операции (R0) легче выполнять на нижней челюсти, чем на верхней. Важность достижения отрицательного края резекции подчеркивается в работе египетских исследователей M. ElKordy и соавт. [14], проанализировавших данные 21 пациента. Хирургия представляет собой краеугольный камень лечения остеосарком, однако в большинстве случаев трудно достичь отрицательного края ре-

зекции из-за близости опухоли к жизненно важным структурам и/или беспокойства по поводу косметических и функциональных результатов.

В исследовании O. Mardinger и соавт. [15], в которое вошли 14 пациентов (6 (42 %) с опухолью нижней челюсти, 8 (58 %) – с опухолью верхней челюсти), говорится о важности одномоментной реконструкции после хирургического лечения. Всем больным выполнена одномоментная реконструкция одним из следующих способов: с применением obturator (резекция верхней челюсти; $n = 6$), микрососудистых лоскутов из гребня подвздошной кости ($n = 6$) и реконструктивных пластин из нержавеющей стали с закрытием мягкоткаными лоскутами ($n = 2$). Проведение шейной лимфодиссекции не является обязательным и показано только при клинически подтвержденном поражении лимфатических узлов шеи, поскольку регионарные метастазы встречаются редко [16, 17]. Авторы отмечают, что в отличие от длинных костей область головы и шеи имеет специфические особенности, усложняющие резекцию и реконструкцию, поэтому метод реконструкции выбирается в соответствии с опытом хирурга.

В последнее десятилетие «золотым стандартом» реконструкции нижней челюсти является использование малоберцового аутооттрансплантата, фиксированного титановыми пластинами [18]. В литературе описаны преимущества применения свободного малоберцового лоскута. В нашем случае в связи с наличием анастомозов на шее справа главными критериями выбора данного лоскута были длинная ножка, мобильность, угол вращения кожного островка, сохранение постоянной формы кости, скорость сращения и сегментарное кровоснабжение. Техника забора лоскута имеет четкий алгоритм и при соблюдении последовательности этапов обеспечивает хорошую заживляемость раны (до 95 %) [19]. С целью создания оптимальных условий для достижения высоких эстетических и функциональных результатов может быть использовано несколько микрососудистых лоскутов как симультанно, так и отсроченно [20, 21].

В приведенном клиническом случае использован второй свободный малоберцовый лоскут для замещения дефекта тела нижней челюсти спустя 2 года после первичного лечения. Четкого понимания безопасности и эффективности лечения рецидивов опухолей головы и шеи с применением второго малоберцового аутооттрансплантата нет. Крупнейший ретроспективный обзор базы данных опубликован в 2017 г. отделением пластической хирургии Онкологического центра Андерсона Техасского университета (США) [21]. С 1991 по 2016 г. выполнены 705 реконструкций с использованием малоберцового лоскута, 20 пациентам потребовалась вторая операция в связи с остеорадионекрозом или рецидивом злокачественного новообразования. Повторная реконструкция по поводу рецидива саркомы проведена

2 из 20 больных. Среднее время между первой и второй реконструкциями составило $4,0 \pm 3,3$ года (от 6,2 мес до 13 лет), медиана наблюдения — 72,5 мес. В результате прогрессирования заболевания в среднем через $40,3 \pm 30,1$ мес (от 8,5 до 68,9 мес) после пластики вторым малоберцовым лоскутом умерли 3 пациента, при этом средняя продолжительность жизни с момента второй операции составила 3,5 года. Из-за предполагаемой высокой смертности таких больных и технической сложности выполнения процедуры в литературе описаны лишь клинические случаи на малой выборке пациентов.

Как правило, второй лоскут малоберцовой кости использовался для реконструкции более крупного и сложного костного дефекта по сравнению с первым лоскутом. Основные технические сложности связаны с формированием анастомозов при применении второго малоберцового аутоотрансплантата в связи с предшествующими шейной лимфодиссекцией и лучевой терапией. Вследствие этого появлялась необходимость использования реципиентных сосудов на контралатеральной стороне или нестандартных ипсилатеральных кровеносных сосудов, например поперечной шейной артерии, щитовидных артерий и вен. Для удлинения сосудистой ножки часто требовались дополнительные венозные трансплантаты. Такие осложнения, как потеря лоскута, костное несращение, артериальные или венозные тромбозы, чаще наблюдались в группе первичной костной реконструкции, чем при второй костной пластике. Важно отметить, что среднее время операции было больше при применении первого свободного лоскута (673 мин), чем при использовании второго лоскута (586 мин), однако разница не была статистически значимой.

Выполнение второй реконструкции с использованием малоберцовой кости может отрицательно влиять на походку и подвижность пациента; тем не менее J.Y. Lin и соавт. не обнаружили никаких изменений в походке или равновесии в группе пациентов, перенесших билатеральное изъятие малоберцовых костей [22], что было подтверждено A.F. Mericli и соавт. [21]. Авторы пришли к выводу о безопасности и эффективности данной методики. Несмотря на описанные трудности, результаты ее применения оказались сопоставимы с первичной реконструкцией с выявленной тенденцией к уменьшению времени операции.

Химиотерапия является важным и часто используемым методом лечения остеосарком длинных костей и связана с высокими показателями безрецидивной выживаемости [23, 24]. Интересно, что в отличие от сарком длинных костей применение неoadъювантной химиотерапии привело к неблагоприятному исходу по данным канцер-регистра DOSEAK [25]. В исследование D. Baumhoer и соавт. вошли 214 пациентов; в 97 % выполнено хирургическое лечение с химиоте-

рапией и/или лучевой терапией; 2,3 % случая расценены как нерезектабельные. Группа немецко-швейцарских ученых подтвердила, что при положительных краях резекции после первичной операции невозможно достичь оптимальных результатов лечения. Локальные рецидивы, которые в основном связаны с R1-резекцией, были зарегистрированы в 44 % случаев, что является основной причиной смерти пациентов. Отдаленное метастазирование, напротив, встречается реже и, по наблюдениям авторов, в среднем только в 6–21 % случаев возникает через 17–23 мес. Специфическая для заболевания общая 5-летняя выживаемость составила 66,8 %, 10-летняя — 59,2 %, что сопоставимо с результатами R.J. Lee и соавт. [10].

В Венском медицинском университете [26] в 2019 г. вышло ретроспективное исследование, сравнивающее результаты лечения 17 пациентов с крупнейшими опубликованными данными R.J. Lee соавт. [10] и DOESAK [16]. C. Eder-Czembirek и соавт. [26] отмечают, что сочетание хирургического вмешательства с химиотерапией не оказало существенного влияния на показатели выживаемости, зависящие от основного заболевания. Среднее время до развития местного рецидива в когорте канцер-регистра DOESAK составило 22,5 мес, что сравнимо с этим показателем в других исследованиях [14, 27, 28]. В описанном нами клиническом случае время до прогрессирования оказалось равным 11 мес.

В литературе рецидивирующие случаи остеосарком имели плохой прогноз. В исследовании Канадского общества отоларингологии [27] в 48 % случаев при остеосаркоме челюсти развивался местный или отдаленный рецидив. Из них более чем 2/3 пациентов оказались нерезектабельными или имели плохой ответ на химиотерапию.

Использование лучевой терапии при саркомах челюсти в первую очередь целесообразно при нерезектабельных и рецидивирующих случаях или при положительных краях резекции, однако ее роль в последующем исходе четко не установлена. E.H. Nissanka и соавт. [23] также сообщили о положительных эффектах сочетания хирургического вмешательства с химиотерапией у 19 пациентов с гнатическими саркомами. Выживаемость больных, получавших хирургическое вмешательство и химиотерапию, составила 83,3 % (период наблюдения 5,25 года), пациентов, перенесших хирургическое вмешательство и лучевую терапию (период наблюдения 3 года), — 20 %. Таким образом, хирургическое лечение выступает главной терапевтической опцией при резектабельных рецидивах остеосарком в сочетании с различными методиками.

Заключение

В настоящее время сохраняется неопределенность в отношении оптимальных стратегий лечения

пациентов с саркомами челюсти. Таким образом, необходимы проспективные исследования, но они возможны в условиях многоцентрового исследования,

проводимого в течение длительного периода времени. Комплексное изучение остеосарком челюсти сложно провести из-за их редкой встречаемости.

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

- Baumhoer D. Bone-related lesions of the jaws Surg Pathol Clin 2017;10(3):693–704. DOI: 10.1016/j.path.2017.04.007
- Paparella M.L., Olvi L.G., Brandizzi D. et al. Osteosarcoma of the jaw: an analysis of a series of 74 cases. Histopathology 2013;63(4):551–7. DOI: 10.1111/his.12191
- Bousdras V.A., Flanagan A., Bousdras K.A. et al. Multiple-site osteosarcomas of the jaw in a single patient. A true case of a metachronous lesion. Int J Oral Maxillofac Surg 2010;39:733–6.
- Ricotta F., Bassi M., Tomasetti N. et al. Osteosarcoma of the jaws: a literature Review Curr Medi Imaging 2021;17(2):225–35. DOI: 10.2174/1573405616666200806173948
- Bojan A., Christy W., Channoungananda S., Ashokan K. Osteosarcoma of mandible – a case report and review of literature. J Clin Diagn Res 2012;6(9):753–7.
- WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Ed. by C.D.M. Fletcher, K. Unni, K. Mertens. 3rd edn. Vol. 5. IARC Press, Lyon, 2002.
- Loubna A., Bouchra T. Osteosarcoma of the jaws: A case report. Int J Surg Case Rep 2022;93:106909. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.106909
- Thariat J., Schouman T., Bouchet A. et al. Osteosarcomas of the mandible: Multidisciplinary management of a rare tumor of the young adult a cooperative study of the GSF-GETO, Rare Cancer Network, GETTEC/REFCOR and SFCE. Ann Oncol 2013;24(3):824–31. DOI: 10.1093/annonc/mds507
- Manchanda A.S., Narang R.S., Mahajan S. Osteosarcoma: a case report and evaluation J Oral Maxillofac Pathol 2021;25(2):374–5. DOI: 10.4103/0973-029X.325264
- Lee R.J., Arshi A., Schwartz H.C., Christensen R.E. Characteristics and prognostic factors of osteosarcoma of the jaws: a retrospective cohort study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2015;141:470–7. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0340
- August M., Magennis P., Dewitt D. Osteogenic sarcoma of the jaws: factors influencing prognosis. Int J Oral Maxillofac Surg 1997;26(3):198–204. DOI: 10.1016/S0901-5027(97)80819-3
- Thariat J., Julieron M., Bouchet A. et al. Osteosarcomas of the mandible: are they different from other tumor sites. Crit Rev Oncol Hematol 2012;82(3):280–95. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.07.001
- Kassir R.R., Rassekh C.H., Kinsella J.B. et al. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies. Laryngoscope 1997;107(1):56–61. DOI: 10.1097/00005537-199701000-00013
- ElKordy M.A., ElBaradie T.S., ElSebai H.I. Osteosarcoma of the jaw: challenges in the diagnosis and treatment. J Egypt Natl Cancer Inst 2018;30(1):7–11. DOI: 10.1016/j.jnci.2018.02.001
- Mardinger O., Givol N., Talmi Y.P., Taicher S. Osteosarcoma of the jaw. The Chaim Sheba Medical Center experience. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91(4):445–51. DOI: 10.1067/moe.2001.112330
- Raymond A.K., Spires J., Ayala A. et al. Osteosarcoma of head and neck. Lab Invest 1989;60:76A.
- Vincent S.D., Lilly G.E., Ruskin J.D. Recurrent enlargement of the left maxillary alveolus. J Oral Maxillofac Surg 1993;51(6):6715. DOI: 10.1016/S0278-2391(10)80268-x
- Fatani B., Fatani J.A., Fatani O.A. Approach for mandibular reconstruction using vascularized free fibula flap: a review of the literature. Cureus 2022;14(10):e30161. DOI: 10.7759/cureus.30161
- Okay D., Al Shetawi A.H., Moubayed S.P. et al. Worldwide 10-year systematic review of treatment trends in fibula free flap for mandibular reconstruction. 2016;74(12):2526–31. DOI: 10.1016/j.joms.2016.06.170
- Bianchi B., Ferrari S., Poli T. et al. Oromandibular reconstruction with simultaneous free flaps: experience on 10 cases. Acta Otorhinolaryngol Ital 2003;23(4):281–90.
- Merikli A.F., Schaverien M.V., Hanasono M.M. et al. Using a second free fibula osteocutaneous flap after repeated mandibulectomy is associated with a low complication rate and acceptable functional outcomes. Plast Reconstr Surg 2017;140(2):381–9. DOI: 10.1097/PRS.00000000000003523
- Lin J.Y., Djohan R., Dobrynsky M. et al. Assessment of donorsite morbidity using balance and gait tests after bilateral fibula osteoseptocutaneous free flap transfer. Ann Plast Surg 2009;62(3):246–51. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31817e9d1a
- Nissanka E.H., Amaratunge E.A., Tilakaratne W.M. Clinicopathological analysis of osteosarcoma of jaw bones. Oral Dis 2007;13(1):82–7. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01251.x
- Kuo C., Kent P.M. Young adult with osteosarcoma of the mandible and the challenge in management: review of the pediatric and adult literatures. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41(1):21–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001332
- Baumhoer D., Brunner P., Eppenberger-Castori S. et al. Osteosarcomas of the jaws differ from their peripheral counterparts and require a distinct treatment approach. Experiences from the DOESAK Registry. Oral Oncol 2014;50(2):147–53. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.10.017
- Eder-Czembirek C., Moser D., Holawe S. et al. Osteosarcoma of the jaw – experience at the Medical University Vienna and comparative study with international tumor registries. Clinics (Sao Paulo) 2019;74:e701. DOI: 10.6061/clinics/2019/e701
- Canadian Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Oncology Study Group. Osteogenic sarcoma of the mandible and maxilla: a canadian review (1980–2000). J Otolaryngol 2004;33(3):139–40. DOI: 10.2310/7070.2004.03013
- Malik F., Gleysteen J.P., Agarwal S. Osteosarcoma of the jaw: report of 3 cases (including the rare epithelioid variant) with review of literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2021;131(3):e71–80.

Вклад авторов

О.А. Саприна: сбор клинического материала, научное редактирование;

М.А. Кропотов: проведение исследовательской работы, научное редактирование;

Б.Б. Выжигина: написание текста статьи, анализ данных, подготовка иллюстративного материала;

К.А. Ганина: научное редактирование.

Authors' contribution

O.A. Saprina: collection of clinical material, scientific editing;

M.A. Kropotov: conducting research work; scientific editing;

B.B. Vyzhigina: article writing, data analysis, preparation of illustrative materials;

K.A. Ganina: scientific editing;

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>

Б.Б. Выжигина / B.B. Vyzhigina: <https://orcid.org/0000-0002-3275-2886>

К.А. Ганина / K.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>

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

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 03.05.2023. **Принята к публикации:** 10.06.2023.

Article submitted: 03.05.2023. **Accepted for publication:** 10.06.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-98-105>

Первичный плоскоклеточный рак околоушной слюнной железы: клиническое наблюдение

Н.А. Огнерубов¹, А.О. Хижняк¹, М.А. Огнерубова², Р.С. Сергеев¹, Л.В. Полякова¹

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Советская, 93;

²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Московская, 29в

Контакты: Николай Алексеевич Огнерубов ognerubov_n.a@mail.ru

Введение. Злокачественные опухоли слюнных желез составляют 3–5 % всех случаев рака головы и шеи. Плоскоклеточный рак является наиболее редким гистологическим вариантом данной патологии. На его долю в среднем приходится 1,6 %. Среди опухолей больших слюнных желез плоскоклеточный рак чаще всего возникает в околоушной слюнной железе.

Цель – представить клинический случай первичного диссеминированного рака околоушной слюнной железы плоскоклеточного строения.

Клиническое наблюдение. Под наблюдением находился больной, 70 лет, у которого при комплексном обследовании установлена первичная плоскоклеточная опухоль околоушной слюнной железы со множественными метастазами. Болен около 6 мес, когда появилась асимметрия левой половины лица из-за болезненного новообразования в области околоушной слюнной железы. В последнее время пациент отмечал усиленный рост опухоли. При объективном осмотре выявлен периферический паралич лицевого нерва слева. В околоушно-жевательной области слева с переходом на скуловую область имеется плотная болезненная неподвижная экзофитная опухоль с инфильтрацией мягких тканей лица и кожи размерами 6,5 × 5,0 см, с изъязвлением в центре. Латерально она достигает козелка, а внизу – угла нижней челюсти. В подчелюстной области слева пальпируются лимфатические узлы метастатического характера размерами 2,5 × 2,0 см. Выполнена биопсия. Гистологическое заключение: плоскоклеточный неорогевевающий рак. Экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) в опухоли отрицательная. Мутации генов *Her2-neu* и *BRAF* не выявлены. По данным методов медицинской визуализации обнаружены множественные метастазы в легких, печени, скуловой кости, прорастание опухоли в верхнечелюстную пазуху слева. Установлен диагноз: рак околоушной слюнной железы, стадия IVC, cT4N1M1, с метастазами в печень, легкие и кости. Назначена полихимиотерапия по схеме: 5-фторурацил + цисплатин + цетуксимаб + бисфосфонаты. После 3 циклов получена частичная регрессия.

Заключение. Первичный плоскоклеточный рак склонен к агрессивному течению и имеет неблагоприятный прогноз, особенно у пациентов старше 60 лет с поражением кожи, лицевого нерва, а также наличием регионарных и отдаленных метастазов. Дифференциальная диагностика необходима для исключения вторичного характера опухоли. Представленный случай является редким примером первичного плоскоклеточного рака околоушной слюнной железы с обширным метастатическим поражением и регресса патологического процесса после полихимиотерапии в сочетании с таргетной терапией.

Ключевые слова: околоушная слюнная железа, первичный рак, метастатический рак, плоскоклеточный рак, паралич лицевого нерва, химиотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Хижняк А.О., Огнерубова М.А. и др. Первичный плоскоклеточный рак околоушной слюнной железы: клиническое наблюдение. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):98–105. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-98-105>

Primary squamous cell carcinoma of the parotid salivary gland: a clinical observation

N.A. Ognerubov¹, A.O. Khizhnyak¹, M.A. Ognerubova², R.S. Sergeev¹, L.V. Polyakova¹

¹Derzhavin Tambov State University; 93 Sovetskaya St., Tambov 392000, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary; 29c Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia

Contacts: Nikolay Alekseevich Ognerubov ognerubov_n.a@mail.ru

Introduction. Malignant tumors of the salivary glands account for 3–5 % of all cases of head and neck cancer. Squamous cell carcinoma is the rarest histological variant of this pathology. It accounts for an average of 1.6 %. Among large salivary gland tumors, squamous cell carcinoma most often occurs in the parotid salivary gland.

Aim. To present a clinical case of primary disseminated cancer of the parotid salivary gland with squamous cell structure.

Clinical observation. A 70-year-old patient was under observation who was diagnosed with a primary squamous cell tumor of the parotid salivary gland with multiple metastases during a complex examination. He was sick for about 6 months when asymmetry of left half of the face appeared due to a painful neoplasm in the parotid salivary gland. Recently, the patient has noted increased tumor growth. Objective examination revealed peripheral paralysis of the facial nerve on the left. In the parotid-masticatory region on the left, with a transition to the zygomatic region, there is a dense painful immobile exophytic tumor with infiltration into soft tissues of the face and skin 6.5 × 5.0 cm in size with an ulcer in the center. Laterally, it reaches the tragus, and at the bottom-the angle of the lower jaw. In the submandibular region on the left, metastatic lymph nodes 2.5 × 2.0 cm in size are palpated. A biopsy was collected. Histological conclusion: non-keratinizing squamous cell carcinoma. Expression of the programmed death receptor ligand (PD-L1) in the tumor is negative. Mutations of genes *Her2-neu* and *BRAF* were not detected. According to medical imaging methods, multiple metastases were found in the lungs, liver, zygomatic bone and tumor growth in the maxillary sinus on the left. The diagnosis was established: cancer of the parotid salivary gland, stage IVC, cT4N1M1, with metastases to the liver, lungs and bones. Polychemotherapy was prescribed according to the scheme: 5-fluorouracil + cisplatin + cetuximab + bisphosphonates. After 3 cycles, a partial regression is obtained.

Conclusion. The primary squamous cell carcinoma is prone to an aggressive course and has an unfavorable prognosis, especially in patients over 60 years of age with skin and facial nerve damage, as well as the presence of regional and distant metastases. Differential diagnosis is necessary to exclude the secondary nature of the tumor. The presented case is a rare example of primary squamous cell carcinoma of the parotid salivary gland with extensive metastatic lesion and regression of the pathological process after polychemotherapy in combination with targeted therapy.

Keywords: parotid salivary gland, primary cancer, metastatic cancer, squamous cell carcinoma, facial nerve paralysis, chemotherapy, targeted therapy

For citation: Ognerubov N.A., Khizhnyak A.O., Ognerubova M.A. et al. Primary squamous cell carcinoma of the parotid salivary gland: a clinical observation. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(3):98–105. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-98-105>

Введение

Злокачественные опухоли слюнных желез составляют 3–5 % всех случаев рака головы и шеи [1]. Выделяют 21 вариант гистологического строения опухолей слюнных желез. Плоскоклеточный рак является наиболее редким: частота его встречаемости составляет в среднем 1,6 % (0,9–4,7 %) всех злокачественных новообразований больших слюнных желез [2]. Чаще всего он поражает околоушную слюнную железу [3].

С учетом анатомической особенности локализации опухолей околоушных желез клинически в подавляющем в большинстве случаев они сопровождаются периферическим параличом лицевого нерва с соответствующей неврологической симптоматикой: опущение нижнего века и угла рта, сглаживание носогубной складки, ухудшение вкусовых ощущений, нарушение мимики.

Плоскоклеточный рак околоушной железы, как правило, диагностируется на поздних стадиях и редко бывает первичным. Необходима тщательная дифференциальная диагностика метастатического процесса из других опухолей головы и шеи [4].

Тонкоигольная аспирационная биопсия применяется на первых этапах диагностики новообразований слюнных желез. Это простой в выполнении, безопасный и довольно точный метод, позволяющий дифференцировать доброкачественные и злокачественные

опухоли [5]. Однако результаты цитологического и окончательного гистологического исследований не согласуются в 20 % случаев. Частота ложноотрицательных случаев составляет до 40 %, а ложноположительные результаты могут привести к чрезмерно агрессивному лечению [6]. Кроме того, при гистологическом исследовании нередко возникают трудности в определении истинного гистогенеза опухоли, что требует применения ряда иммуногистохимических маркеров [7].

Для оценки образований слюнных желез и оценки поражения костей скелета широко используется такой метод медицинской визуализации, как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием [8]. Магнитно-резонансная томография позволяет выявить поражение мягких тканей, нервов и может рассматриваться как метод выбора при злокачественных опухолях слюнных желез больших размеров [9].

Для метаболической оценки опухолевой ткани применяют современные гибридные технологии. Однако их роль на сегодняшний день до конца не определена. Так, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой, не позволяет оценить распространенность опухолевого процесса на этапе первичной диагностики. Это обусловлено тем, что некоторые доброкачественные опухоли активно накапливают 18-фтордезоксиглюкозу

[10]. Тем не менее данный метод ценен при высокой степени злокачественности опухоли и применяется для исключения рецидивов и метастазов в процессе динамического наблюдения [11].

При локализованном опухолевом процессе лечение обычно включает радикальную паротидэктомию, шейную лимфодиссекцию с последующей адъювантной лучевой терапией.

Первичная лучевая терапия в самостоятельном варианте показана только при нерезектабельном процессе или в случае отказа пациента от хирургического лечения. Использование химиотерапии и таргетной терапии на сегодняшний день имеет рекомендательный характер и ограничивается паллиативным лечением неоперабельных пациентов с рецидивирующими и/или метастатическими опухолями [9]. Применение химиотерапии в сочетании с лучевой терапией в адъювантном режиме в настоящее время остается спорным.

Ниже представлен клинический случай лечения первичного метастатического плоскоклеточного рака околоушной слюнной железы.

Клинический случай

Пациент Я., 70 лет, направлен в Тамбовский областной онкологический клинический диспансер с жалобами на асимметрию левой половины лица из-за появления болезненной опухоли в области околоушной слюнной

железы. Болен в течение 6 мес. В последнее время отмечал усиленный рост новообразования. При объективном осмотре выявлен периферический паралич лицевого нерва слева в виде птоза левого века и угла рта, сглаженности носогубной складки, нарушения вкусовых ощущений (рис. 1). Согласно шкале Хауса–Бракманна поражение относится к V степени. В околоушно-жевательной области слева с переходом на скуловую область пальпируется плотная болезненная неподвижная экзофитная опухоль с инфильтрацией мягких тканей лица и кожи размерами $6,5 \times 5,0$ см с изъязвлением в центре. Латерально она достигает козелка, а внизу — угла нижней челюсти. В подчелюстной области слева определяются лимфатические узлы (ЛУ) метастатического характера размерами до $2,5 \times 2,0$ см.

Со стороны других ЛОР-органов патологии не выявлено. Онкологический анамнез неотягощен. Пациент не курит.

Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли и подчелюстных ЛУ. В ходе цитологического исследования в обоих препаратах обнаружены клетки рака без указания морфологического типа. Проведена core-биопсия образования. При гистологическом исследовании выявлены фрагменты опухоли с изъязвлением и воспалением, имеющей строение плоскоклеточного неороговевающего рака. Экспрессия рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) в опухолевой ткани не определяется. Мутации генов BRAF и Her2-neu не выявлены.



Рис. 1. Внешний вид пациента Я., 70 лет: а — периферический паралич лицевого нерва слева (опущение нижнего века, угла рта, сглаженность носогубной складки); б — экзофитная опухоль левой околоушно-жевательной области размерами $6,5 \times 5,0$ см, неправильной формы, бугристая (кожа изъязвлена, кровоточит при снятии повязки)

Fig. 1. Appearance of patient Ya., 70 years old: а — peripheral paralysis of the facial nerve on the left (drooping of the lower eyelid, mouth corner, smoothness of the nasolabial fold); б — exophytic tumor of the left parotid-masticatory region 6.5×5.0 cm in size, irregular shape, bumpy (the skin is ulcerated and bleeding when the bandage is removed)

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) периферических ЛУ слева выявлены метастатически измененные подчелюстные и верхнечелюстные ЛУ размерами от 16 до 20 мм. В ходе УЗИ органов брюшной полости в обеих долях печени обнаружены множественные образования повышенной эхогенности с гипоехогенным ободком, неоднородной структуры, размером до 45 мм.

По данным МСКТ лицевого отдела черепа с контрастированием в проекции левой околоушной слюнной железы визуализируется мягкотканное новообразование с неровными, бугристыми контурами размерами $88 \times 74 \times 41$ мм. Опухоль хорошо накапливает контраст в артериальную фазу, преимущественно в периферических отделах (111 HU). Определяется частичная деструкция скуловой дуги и скуловой кости слева с инвазией мягкотканного компонента в полость левой верхнечелюстной пазухи со стороны латеральной стенки (размером до 10 мм). Книзу указанное новообразование распространяется по наружной поверхности ветви нижней челюсти. В подчелюстной клетчатке слева визуализируются увеличенные ЛУ (максимальный размер — до $23 \times 15 \times 12$ мм), накапливающие контраст (рис. 2, 3).

По данным МСКТ органов грудной клетки в легких выявлены множественные двусторонние разнокалиберные солидные очаги вторичного генеза размером до 7 мм, а также множественные метастатические очаги в печени на границах сканирования размером до 45 мм. На исследуемом уровне в костях определяются бластические очаги поражения.

На основании обследования установлен окончательный диагноз: рак околоушной слюнной железы, стадия IVc, cT4aN1M1, с метастазами в печень, легкие и кости. С учетом возраста, функционального статуса (0–1 балл по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)), морфологического типа опухоли и распространенности процесса пациенту назначена паллиативная полихимиотерапия по схеме: цисплатин в дозе 100 мг/м^2 в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м^2 в 1–4-й дни в виде инфузии, цетуксимаб в дозе 250 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни + бисфосфонаты. Проведены 3 цикла лекарственной терапии по указанной схеме, по окончании которой размеры опухоли уменьшились до $2,5 \times 3,5$ см (рис. 4). По данным МСКТ в области левой околоушной слюнной железы определяется мягкотканное образование с нечеткими границами размерами $17 \times 55 \times 32$ мм, неравномерно накапливающее контраст (рис. 5). Имеется остеолитическая деструкция скуловой кости и лобного отростка до 5 мм. Подчелюстные и верхние шейные ЛУ уменьшились до 4 мм, т. е. наблюдается полная регрессия метастатически измененных ЛУ шеи слева. Имеется пристеночное утолщение слизистой в верхнечелюстной пазухе слева до 2 мм.

При МСКТ грудной клетки в легких с обеих сторон выявлены немногочисленные образования с ровным контуром размером до $2,5\text{--}4,0$ мм. В проекции печени определяются множественные гиподенсные очаги до 15 мм. На исследуемом уровне определяются бластические изменения костей. В соответствии с критериями Response

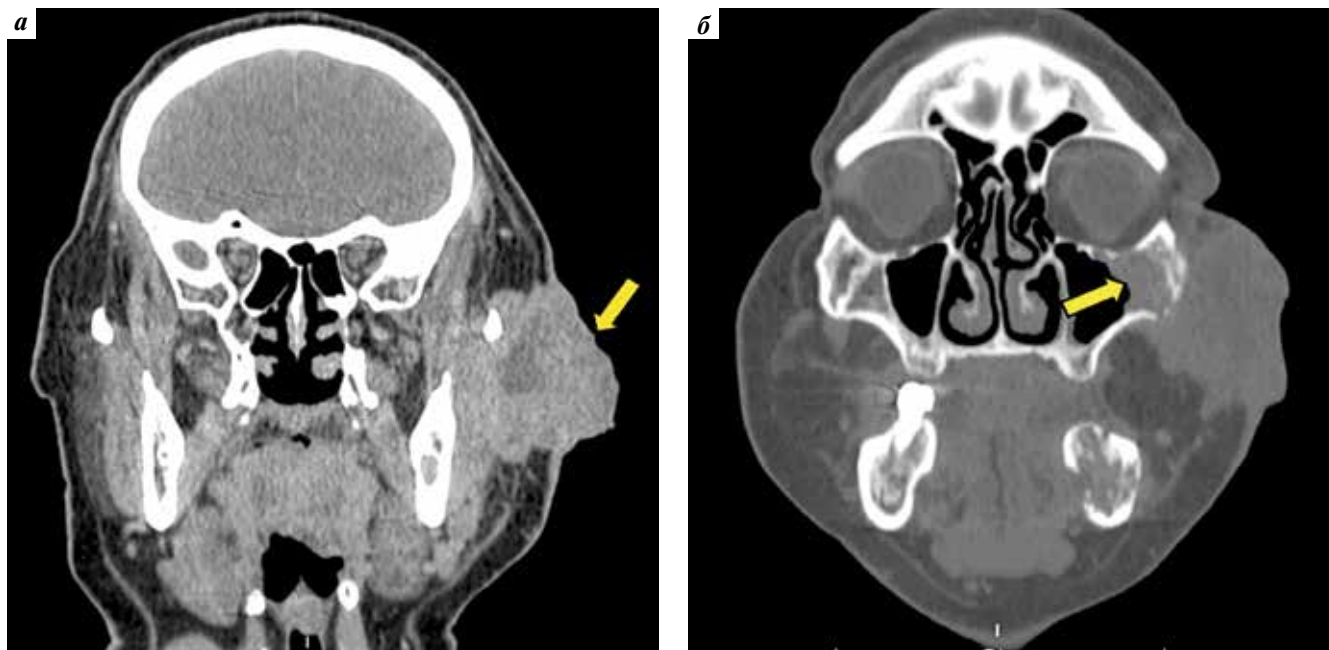


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография лицевого отдела черепа (корональные проекции): а — мягкотканная опухоль с неровными, бугристыми контурами размерами $88 \times 74 \times 41$ мм (указана стрелкой); б — прорастание опухоли в левую верхнечелюстную пазуху (указано стрелкой)

Fig. 2. Multispiral computed tomography (coronal projections): a — soft tissue tumor with uneven bumpy contours $88 \times 74 \times 41$ mm in size (indicated by arrow); б — tumor growth into the left maxillary sinus (indicated by arrow)

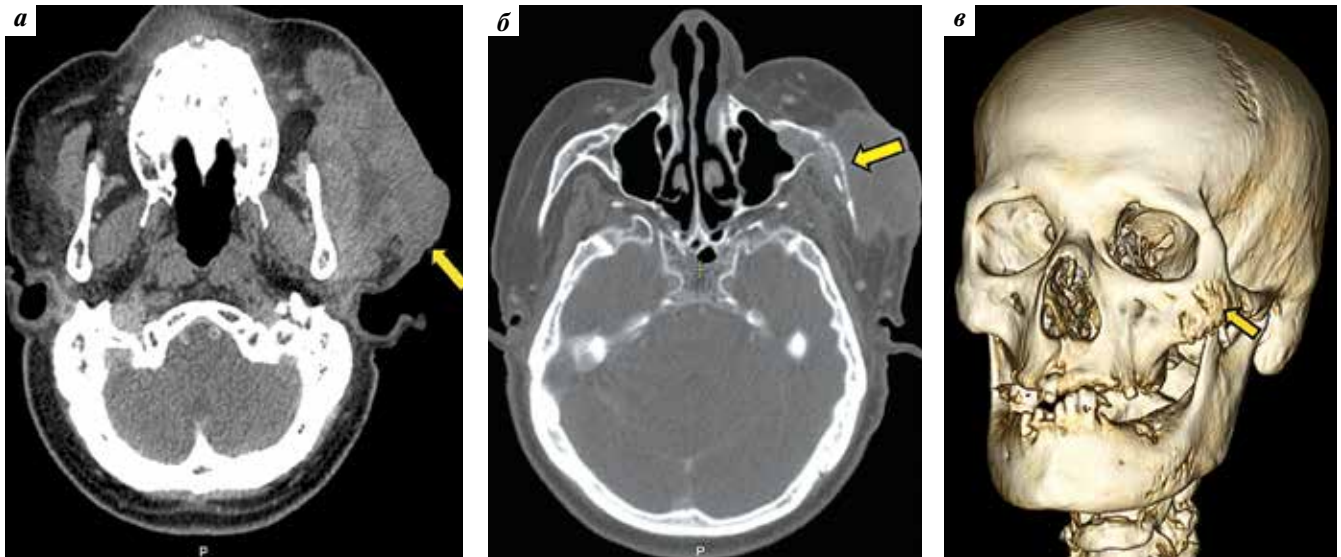


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография лицевого отдела черепа (аксиальные проекции): а — опухоль максимальными размерами $88 \times 74 \times 41$ мм; б — признаки деструкции левой скуловой кости (указаны стрелкой); в — 3D-реконструкция черепа (поражение скуловой кости указано стрелкой)

Fig. 3. Multispiral computed tomography (axial projections): а — tumor with a maximum size of $88 \times 74 \times 41$ mm; б — signs of destruction of the left zygomatic bone (indicated by arrows); в — 3D-reconstruction of the skull (the zygomatic bone damage is indicated by arrows)



Рис. 4. Результаты после 3 циклов полихимиотерапии по схеме: цисплатин, фторурацил, цетуксимаб + бисфосфонаты. Опухоль размерами $2,5 \times 3,5$ см. Частичная регрессия

Fig. 4. Results after 3 cycles of polychemotherapy according to the scheme: cisplatin, fluorouracil, cetuximab + bisphosphonates. The tumor size is 2.5×3.5 cm. Partial regression observed

Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) установлена частичная регрессия опухоли.

Обсуждение

Злокачественные новообразования больших слюнных желез относятся к редким опухолям, которые включают

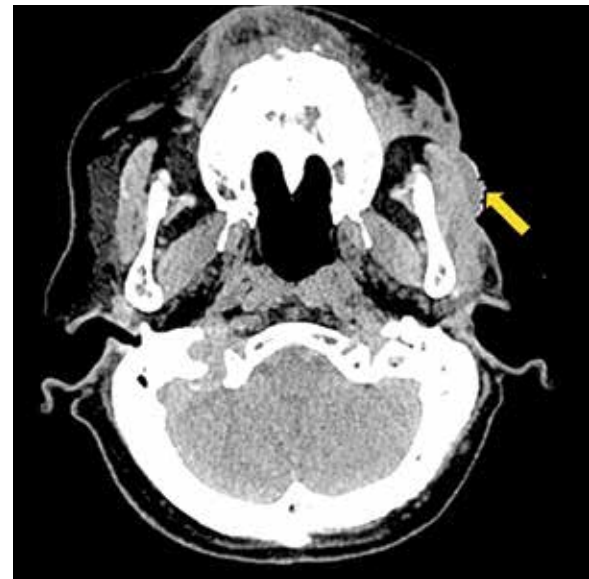


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография лицевого отдела черепа (аксиальная проекция). Состояние после 3 циклов полихимиотерапии. Опухоль с нечеткими границами размерами $17 \times 55 \times 32$ мм. Частичная регрессия

Fig. 5. Multispiral computed tomography (axial projection). Condition after 3 cycles of polychemotherapy. Tumor is with indistinct borders $17 \times 55 \times 32$ mm in size. Partial regression is present

21 гистологический вариант с разнообразной клинической картиной. Среди них следует выделить первичный плоскоклеточный рак околоушной слюнной железы, поскольку опухоли в ней, как правило, являются вторичными, распространяются из других органов головы и шеи [12].

Первичный плоскоклеточный рак околоушной слюнной железы встречается крайне редко: в 1–4 % случаев злокачественных опухолей околоушной слюнной железы. Диагностируется он, как правило, на поздних стадиях [4].

Эти новообразования чаще встречаются у мужчин 60–80 лет. Среди факторов риска выделяют наличие в анамнезе лучевой терапии в области головы и шеи. Клинические признаки, свидетельствующие о злокачественности: быстрое увеличение размеров опухоли, появление боли, метастазов в регионарные ЛУ, фиксация к глублежащим мягким тканям и коже, паралич лицевого нерва [13]. Указанные симптомы наблюдались у пациента в представленном случае. Пятилетняя выживаемость при данной патологии составляет 20–50 % [14].

Вышесказанное свидетельствует о необходимости проведения дифференциальной диагностики первичного плоскоклеточного рака околоушной слюнной железы и доброкачественных опухолей, вторичных поражений, плоскоклеточного рака кожи, мукоэпидермоидной карциномы [14].

Диагностика злокачественных опухолей больших слюнных желез сложна. Она включает, прежде всего, оценку морфологического варианта их строения. В связи с этим роль тонкоигольной аспирационной биопсии неоднозначна, поскольку ценность данного метода заключается в идентификации злокачественного характера процесса. Core-биопсия позволяет уточнить гистогенез опухоли, тем не менее ее результаты не согласуются с окончательной гистологической характеристикой опухоли в 20 % случаев, особенно при редких гистологических вариантах опухоли [15]. В представленном наблюдении морфологический вариант новообразования был идентифицирован с помощью обоих методов.

Магнитно-резонансная томография является довольно точным методом медицинской визуализации при оценке распространенности опухолевого процесса околоушной слюнной железы [16]. Рентгеновскую компьютерную томографию принято считать надежным методом диагностики новообразований околоушной слюнной железы, включая поражение костей [8].

Каких-либо специфических генетических маркеров для плоскоклеточного рака околоушной слюнной железы, по данным литературы, не выявлено [2].

По данным S. Mezi и соавт. (2020), молекулярный ландшафт опухоли тщательно изучается. К нему относятся семейство рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor (EGFR), андрогенные рецепторы, сигнальный путь NOTCH, мутации *PTCH-1* и *BRAFV600*, а также PD-L1 [17, 18]. Указанные маркеры являются мишенями для разработки новых методов лечения.

Стандартов в лечении первичного плоскоклеточного рака околоушной слюнной железы не существует

в связи с небольшим числом наблюдений. Тем не менее, согласно данным литературы, необходим комплексный мультимодальный подход к лечению данной патологии с участием нескольких специалистов.

Большинство пациентов с плоскоклеточным раком околоушной слюнной железы локализованной стадии подлежат радикальному хирургическому лечению в объеме нервосберегающей паротидэктомии с лимфодиссекцией и последующей адъювантной лучевой терапией. Частота развития местных рецидивов после таких вмешательств довольно высока: более 50 % [19].

Особую сложность представляют пациенты с метастатическим и/или рецидивирующим поражением, которым не показано локально-регионарное лечение. У больных этой категории наблюдаются плохие результаты из-за агрессивного биологического поведения первичного плоскоклеточного рака слюнных желез [17].

На сегодняшний день для лечения данной когорты пациентов обычно используют комбинированную химиотерапию. Решение о паллиативной химиотерапии должно приниматься персонализированно. Частота объективного ответа при различных схемах лечения с включением препаратов платины, таксанов, цисплатина, антрациклинов, 5-фторурацила остается низкой: от 15 до 50 % [20, 21].

В последнее время при метастатических опухолях слюнных желез предпринимаются попытки молекулярно-таргетной терапии, направленной на различные мишени. Так, при разных вариантах гистологического строения опухоли, независимо от уровня экспрессии EGFR, применяют цетуксимаб, который позволяет стабилизировать процесс у 50 % пациентов [22].

В литературе имеются сообщения об использовании ингибиторов рецепторов андрогена у больных при диссеминированном опухолевом процессе [23]. В случаях мутации в опухоли гена *Her2-neu* при рецидивирующих и метастатических вариантах течения заболевания можно применять трастузумаб в сочетании с химиотерапией [24, 25].

В представленном наблюдении пациенту проведены 3 цикла паллиативной полихимиотерапии по схеме: цисплатин, 5-фторурацил и цетуксимаб + бисфосфонаты. Такой вариант лечения позволил получить частичную регрессию опухоли, что существенно улучшило качество жизни больного.

Роль иммунной системы как в канцерогенезе, так и в опухолевой прогрессии при плоскоклеточном раке околоушной слюнной железы до сих пор неясна. Тем не менее иммунотерапия опухолей, экспрессирующих рецепторы PD-L1, может быть многообещающей [17].

Заключение

Первичный плоскоклеточный рак околоушной слюнной железы встречается крайне редко, склонен

к агрессивному течению и имеет неблагоприятный прогноз. Терапия данной патологии больших слюнных желез требует комплексного мультимодального и персонализированного подхода с привлечением ряда специалистов. Представленный клинический случай яв-

ляется редким примером эффективного лечения первичного метастатического плоскоклеточного рака околоушной слюнной железы с применением полихимиотерапии в сочетании с цетуксимабом, позволившим достичь частичной регрессии опухоли.

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

1. Boukheris H., Curtis R.E., Land C.E. et al. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(11):2899–906. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0638
2. Żurek M., Fus Ł., Niemczyk K. et al. Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;280(11):4739–50. DOI: 10.1007/s00405-023-08110-w
3. Lin H.H., Limesand K.H., Ann D.K. Current State of knowledge on salivary gland cancers. *Crit Rev Oncol* 2018;23(3–4):139–51. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2018027598
4. Batsakis J.G. Primary squamous cell carcinomas of major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92(1, Pt. 1):94–5. DOI: 10.1177/000348948309200123
5. Orell S.R., Kljanić J. Head and neck; salivary glands. In: Orell & Sterrett's fine needle aspiration cytology. Ed. by S.R. Orell, G.F. Sterrett. 5th edn. New Delhi: Churchill Livingstone Elsevier, 2012. Pp. 70–71.
6. Mallon D.H., Kostalas M., MacPherson F.J. et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration in parotid lumps. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95(4):258–62. DOI: 10.1308/003588413X13511609958370
7. Tahiri I. et al. Squamous cell carcinoma of the submandibular gland with cutaneous fistula: a case report and literature review. *Cureus* 2022;14(8):e27785. DOI: 10.7759/cureus.27785
8. Rabinov J.D. Imaging of salivary gland pathology. *Radiol Clin North Am* 2000;38(5):1047–57. DOI: 10.1016/S0033-8389(05)70220-7
9. Celebi I., Mahmutoglu A.S., Ucgul A. et al. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of parotid gland masses: a study with histopathological correlation. *Clin Imaging* 2013;37(2):232–8. DOI: 10.1016/j.clinimag.2012.04.025
10. Toriihara A., Nakamura S., Kubota K. et al. Can dual-time-point ¹⁸F-FDG PET/CT differentiate malignant salivary gland tumors from benign tumors? *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(3):639–44. DOI: 10.2214/AJR.12.10395
11. Jeong H.S., Chung M.K., Son Y.I. et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in management of high-grade salivary gland malignancies. *J Nucl Med* 2007;48(8):1237–44. DOI: 10.2967/jnumed.107.041350
12. Taxy J.B. Squamous carcinoma in a major salivary gland: a review of the diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(6):740–5. DOI: 10.5858/2001-125-0740-SCIAMS
13. Spiro R.H. Management of malignant tumors of the salivary glands. *Oncology (Huntingt)* 1998;12(5):671–83.
14. Sirjani D.B., Lewis J.S., Beadle B.M., Sunwoo J.B. Malignant neoplasms of the salivary glands. In: Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. Ed. by P.W. Flint, W. Charles 7th edn. 2021. Vol. 2. Part VI. Pp. 1209–1212.
15. Colella G., Cannavale R., Flamminio F., Foschini M.P. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(9):2146–53. DOI: 10.1016/j.joms.2009.09.064
16. Kurabayashi T., Ida M., Tetsumura A. et al. MR imaging of benign and malignant lesions in the buccal space. *Dentomaxillofac Radiol* 2002;31(6):344–9. DOI: 10.1038/sj.dmf.4600723
17. Mezi S., Pomati G., Botticelli A. et al. Primary squamous cell carcinoma of major salivary gland: “Sapienza Head and Neck Unit” clinical recommendations. *Rare Tumors* 2020;12:2036361320973526. DOI: 10.1177/2036361320973526
18. Bell D., Hanna E.Y., Miele L. et al. Expression and significance of notch signaling pathway in salivary adenoid cystic carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2014;18(1):10–3. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2013.10.001
19. Shemen L.J., Huvois A.G., Spiro R.H. Squamous cell carcinoma of salivary gland origin. *Head Neck Surg* 1987;9(4):235–40. DOI: 10.1002/hed.2890090407
20. Gilbert J., Li Y., Pinto H.A. et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck* 2006;28(3):197–204. DOI: 10.1002/hed.20327
21. Son E., Panwar A., Mosher C.H., Lydiatt D. Cancers of the major salivary gland. *J Oncol Pract* 2018;14(2):99–108. DOI: 10.1200/JOP.2017.026856
22. Locati L.D., Bossi P., Perrone F. et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: a phase II study. *Oral Oncol* 2009;45(7):574–8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.010
23. Dalin M.G., Watson P.A., Ho A.L., Morris L.G. Androgen receptor signaling in salivary gland cancer. *Cancers (Basel)* 2017;9(2):17. DOI: 10.3390/cancers9020017
24. Kondo Y., Kikuchi T., Esteban J.C., Kumaki N. et al. Intratumoral heterogeneity of *HER2* protein and amplification of *HER2* gene in salivary duct carcinoma. *Pathol Int* 2014;64(9):453–9. DOI: 10.1111/pin.12195
25. Thorpe L.M., Schrock A.B., Erlich R.L. et al. Significant and durable clinical benefit from trastuzumab in 2 patients with *HER2*-amplified salivary gland cancer and a review of the literature. *Head Neck* 2017;39(3):E40–4. DOI: 10.1002/hed.24634

Вклад авторов

Н.А. Огнерубов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.О. Хижняк: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.А. Огнерубова: химиотерапевтическое лечение, анализ полученных данных;
Р.С. Сергеев, Л.В. Полякова: анализ полученных данных, подбор иллюстративного материала.

Authors' contribution

N.A. Ognerubov: development of the research design, analysis of the data obtained, article writing;
A.O. Khizhnyak: obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;
M.A. Ognerubova: chemotherapeutic treatment, analysis of the data obtained;
R.S. Sergeev, L.V. Polyakova: analysis of the data obtained, selection of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Огнерубов / N.A. Ognerubov: <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>
А.О. Хижняк / A.O. Khizhnyak: <https://orcid.org/0009-0001-8229-2179>
М.А. Огнерубова / M.A. Ognerubova: <https://orcid.org/0000-0003-0576-5451>
Р.С. Сергеев / R.S. Sergeev: <https://orcid.org/0009-0000-2832-0557>
Л.В. Полякова / L.V. Polyakova: <https://orcid.org/0009-0009-3309-6866>

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

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 30.10.2023. Принята к публикации: 10.11.2023.

Article submitted: 30.10.2023. Accepted for publication: 10.11.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110>



Для цитирования: Резолюция экспертного совета по вопросу стратегии инициации терапии дифференцированного рака щитовидной железы тирозинкиназными ингибиторами. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):106–10. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110>

For citation: Resolution of the expert council on the question of strategy of tyrosine kinase inhibitor therapy initiation in differentiated thyroid cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(3):106–10. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110>

Резолюция экспертного совета по вопросу стратегии инициации терапии дифференцированного рака щитовидной железы тирозинкиназными ингибиторами

Resolution of the expert council on the question of strategy of tyrosine kinase inhibitor therapy initiation in differentiated thyroid cancer

Председатель:

А.М. Мудунов, Клинический госпиталь «Лапино»

Участники:

И.С. Романов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

П.О. Румянцев, группа клиник «Мой медицинский центр»;

Е.В. Бородавина, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

С.И. Кутукова, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Е.Б. Васильева, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием эндокринной системы [1] и занимает 8-е место среди онкологических заболеваний в мире (567 тыс. новых случаев в год). Согласно GLOBOCAN (2018) смертность от РЩЖ составляет 41 тыс. человек в год [2]. Наиболее распространенным типом РЩЖ является дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), включая папиллярный и фолликулярный РЩЖ (более 95 % случаев) [3]. Как правило, течение ДРЩЖ вялотекущее; специфическая выживаемость через 5, 10 и 15 лет составляет 98,6; 94,7 и 87,4 % соответственно [4]. Частота развития отдаленных метастазов при ДРЩЖ — менее 5 %, частота рецидивов — около 15 % [5–7]. При рефрактерности к радиоактивному йоду показатели 10-летней выживаемости снижаются до 10–29 % [8].

Для пациентов с рефрактерным к радиоактивному йоду ДРЩЖ (РР-ДРЩЖ), когда возможности стан-

дартных методов лечения исчерпаны, методом выбора является системная терапия тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ). Сорафениб представляет собой пероральный ТКИ, который ингибирует рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGFR) 1–3, RET, RAF и рецептор фактора роста тромбоцитов β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β) [9, 10]. Рандомизированное клиническое исследование III фазы DECISION продемонстрировало, что данный препарат имеет преимущество в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с РР-ДРЩЖ по сравнению с плацебо (медиана ВБП 10,8 мес против 5,8 мес; отношение рисков (ОР) 0,59; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,76; $p < 0,0001$) [11].

Ленватиниб является мультикиназным пероральным ТКИ, направленным на VEGFR 1–3, рецепторы фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor

receptors, FGFR) 1–4, RET, рецептор фактора роста стволовых клеток (KIT) и рецептор фактора роста тромбоцитов α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α) [12–14]. В исследовании III фазы SELECT данный препарат продемонстрировал высокие показатели ВБП по сравнению с плацебо у пациентов с радио-йодрефрактерным РЩЖ (медиана ВБП – 18,3 мес против 3,6 мес; ОР 0,21; 99 % ДИ 0,14–0,31; $p < 0,001$) [15]. В клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) преимущество в терапии отдается леватинибу по сравнению с сорафенибом из-за более высокой частоты объективного ответа (64,8 % против 12,2 %) [10, 16, 17]. Несмотря на прогностическую ценность ВБП, для сорафениба или леватиниба не продемонстрированы более высокие показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо [10, 16]. Таким образом, оптимальные сроки начала терапии ТКИ у пациентов с медленно текущим или бессимптомным РР-ДРЩЖ остаются дискуссионными.

Совет экспертов рассмотрел прогностические факторы, которые могут быть полезны при принятии решения о назначении ТКИ пациентам с РР-ДРЩЖ, а также вопросы динамического наблюдения больных с данной патологией.

Эксперты пришли к согласию по следующим пунктам.

1. При одиночном узле и наличии симптоматики может быть рекомендован локальный метод лечения (операция, дистанционная лучевая терапия и др.). При отсутствии прогрессии опухоли возможно наблюдение.
2. При мультифокальном поражении у пациентов с симптомами рекомендуется применение локорегионарного лечения для уменьшения интенсивности симптомов, а также системной терапии для достижения системного контроля над заболеванием.
3. В случае отсутствия симптомов и/или стабилизации опухолевого процесса (согласно критериям Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1 [18]) пациенты подлежат динамическому наблюдению каждые 6 мес. Если у больного только что зарегистрирован РР-ДРЩЖ и неизвестна динамика опухоли, есть симптомы, то рекомендуемая периодичность динамического наблюдения – каждые 3 мес. Результаты исследования RIFTOS MKI показали, что тактика 2–3-летнего наблюдения при отсутствии терапии приемлема для некоторых пациентов с бессимптомным РР-ДРЩЖ, но в клинической практике врачи должны определять срок начала терапии ТКИ на основе комплексной оценки параметров опухоли и клинических особенностей больных [19].

Совет экспертов обсудил также факторы, влияющие на принятие решения о назначении ТКИ.

1. Возраст. Возраст является прогностическим фактором смертности от РР-ДРЩЖ. Согласно данным поданализа SELECT у пациентов старше 65 лет системная терапия леватинибом имеет большую клиническую пользу по сравнению с тактикой наблюдения. Сам по себе возраст не является единственным маркером для назначения терапии [20].
2. Пол. Несмотря на большую распространенность ДРЩЖ среди мужчин, эффективность системной терапии ТКИ не зависит от пола. Он не является критерием для выбора стратегии наблюдения или начала системной терапии.
3. Функциональный статус. Функциональный статус (по шкале Восточной объединенной онкологической группы – Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) является важным прогностическим фактором. При его ухудшении (увеличении показателя по шкале ECOG) снижаются отдаленные результаты лечения. Кроме опухолевого поражения на функциональный статус могут влиять другие факторы, такие как сопутствующие заболевания и проводимая терапия. Значение 0–1 балл по шкале ECOG требует определения наличия/отсутствия симптомов. В этом случае желательно начинать лечение до того, как симптомы манифестируют [16].
4. Гистологический тип. Папиллярный рак является наиболее распространенным типом РЩЖ (примерно 80 % случаев). Фолликулярный рак – второй по частоте встречаемости тип РЩЖ (10–15 % случаев). Фолликулярный тип чаще диагностируется у мужчин и пожилых пациентов. При данном типе РЩЖ выше риск развития отдаленных метастазов, например в легкие и кости, по сравнению с папиллярным типом, что обуславливает снижение ОВ [16].
5. Время удвоения ТГ. У большинства пациентов, получавших ТКИ в клинической практике, этот показатель составляет менее 1 года. Такое значение времени удвоения ТГ может быть показанием для начала ТКИ, но только при наличии других факторов. Однако для его определения необходимо серийное измерение уровней ТГ, что не всегда возможно в широкой клинической практике [21].
6. Уровень сывороточного ТГ. Сывороточный ТГ является маркером активности заболевания при ведении пациентов с ДРЩЖ после тиреоидэктомии. В исследованиях DECISION и SELECT уровни ТГ снижались во время лечения, особенно у больных, ответивших на лечение, что расценивалось как маркер эффективности терапии, снижения опухолевой нагрузки. При этом данный показатель не уменьшался у пациентов, получавших плацебо. Исходно высокий уровень ТГ можно рассматривать как

показание к началу терапии ТКИ только при наличии других факторов [22].

7. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов. Высокое нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (>3) связано с экстракapsулярной инвазией, двусторонним многоочаговым поражением лимфатических узлов, что отрицательно влияет на показатели ОВ и ВБП. Повышение уровня нейтрофилов не характерно для РЩЖ. Определение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов не распространено в клинической практике и используется только для проверки гипотезы в клинических исследованиях [18, 23].

8. Рост опухоли. Прогрессирование заболевания — один из самых значимых факторов, обуславливающих начало терапии ТКИ. Критерием включения пациентов в исследования DECISION и SELECT была прогрессия опухоли в течение 13–14 мес (при оценке по критериям RECIST 1.1) после предшествующего лечения. У больных с прогрессированием заболевания в течение 12 мес, согласно RECIST 1.1, РЩЖ часто протекает бессимптомно (особенно это характерно для небольших опухолей — <10 мм) [24]. Таким образом, если у пациента имеются поддающиеся измерению таргетные очаги (согласно RECIST 1.1 — отдаленные метастазы >10 мм или

Перечень клинических параметров, которые рекомендуется учитывать при назначении тирозинкиназных ингибиторов пациентам с раком щитовидной железы

List of clinical parameters which are recommended for consideration during tyrosine kinase inhibitor prescription in patients with thyroid cancer

Фактор Factor	Рассмотреть возможность начала терапии тирозинкиназными ингибиторами Consider possibility of starting tyrosine kinase inhibitor therapy	Продолжить активное наблюдение Continue active observation
Симптомы, связанные с опухолью Tumor-associated symptoms	Есть Present	Нет Absent
Близость к анатомическим структурам Closeness to anatomical structures	Есть Present	Нет Absent
Исходный размер опухоли, мм Initial tumor size, mm	≥ 40	<40
Среднее время удвоения объема опухоли Mean tumor doubling time	6–12 мес 6–12 months	>1 года >1 year
Локализация метастазов и их размер Metastasis location and their size	Есть метастазы в легких. Metastases in the lungs. Размер метастазов ≥ 10 мм. Metastases size ≥ 10 mm. Есть метастазы в печени любого размера. Metastases in the liver of any size. Метастазы в головной мозг любого размера Metastases in the brain of any size	Нет метастазов в легких. No metastases in the lungs. Размер метастазов <10 мм. Metastases size <10 mm. Нет метастазов в печени. No metastases in the liver. Нет метастазов в головном мозге. No metastases in the brain. Метастазы в костях Metastases in the bones
Возраст, лет Age, years	>65	≤ 65
Функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), балл Performance status per the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale, score	≥ 1	0
Гистологический тип опухоли Histological type of the tumor	Папиллярный рак, недифференцированный рак, Гюртле-клеточный рак Papillary carcinoma, undifferentiated carcinoma, Hurthle cell carcinoma	Папиллярный рак Papillary carcinoma

метастатические лимфатические узлы с короткой осью >15 мм) и наблюдается прогрессирование заболевания в течение 12 мес, следует рассмотреть возможность назначения ТКИ. В противном случае требуется активное динамическое наблюдение.

9. Риск возникновения кровотечения. Выжидательная тактика при растущей опухоли может привести к инвазии опухоли в сонную артерию, пищевод или бронхи, что повышает риск развития кровотечения. Следовательно, оценка такого риска является обязательной. Если у пациента опухоль расположена очень близко к коже, сонной артерии и слизистой оболочке пищевода, следует рассмотреть возможность назначения ТКИ. При этом важно оценивать скорость распада опухоли и своевременно проводить коррекцию дозы препарата в зависимости от риска развития кровотечения [25, 26].
10. Локализация метастазов. Выбор стратегии лечения также зависит от локализации метастатического поражения. Например, метастазы в головной мозг и печень, довольно редко встречающиеся при ДРЩЖ, считаются абсолютным показанием к на-

значению таргетной терапии. Наиболее часто метастазы поражают легкие, кости и лимфатические узлы. В исследовании SELECT максимальное уменьшение размеров опухоли при применении лenvатиниба при метастатическом поражении костей было меньше (–10,7 %), чем в легких (–45,9 %), печени (–35,6 %) и лимфатических узлах (–47,5 %) [16]. Эксперты пришли к согласию в том, что солитарные метастатические очаги РР-ДРЩЖ в костях могут подлежать, в первую очередь, локальному лечению.

Настоящая резолюция призвана помочь в определении оптимальной стратегии ведения пациентов с РР-ДРЩЖ с учетом различных факторов. В таблице представлен перечень клинических параметров, которые необходимо учитывать при назначении ТКИ. «Весовая» категория каждого фактора определена консолидированным мнением экспертного совета. Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования стратегии ведения пациентов с РР-ДРЩЖ и выявления оптимального срока назначения системной терапии ТКИ.

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

1. Antonelli A., La Motta C. Novel therapeutic clues in thyroid carcinomas: The role of targeting cancer stem cells. *Med Res Rev* 2017;37(6):1299–317. DOI: 10.1002/med.21448
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Jonklaas J., Sarlis N.J., Litofsky D. et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(2):1229–42. DOI: 10.1089/thy.2006.16.1229
4. Sciuto R., Romano L., Rea S. et al. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol* 2009;20(10):1728–35. DOI: 10.1093/annonc/mdp050
5. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20(2):11326. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0313
6. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. 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
7. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H. Howmone and hormone action. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2016;12(1):113.
8. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol* 2006;91(8):2892–9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838
9. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(9):7099–109. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1443
10. Chang Y.S., Adnane J., Trail P.A. et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59(5):561–74. DOI: 10.1007/s00280-006-0393-4
11. Brose M.S., Nutting C., Jarzab B. et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *J Clin Oncol* 2013;31(18). DOI: 10.1200/jco.2013.31.18_suppl.4
12. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14(7):5459–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5270
13. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122(3):664–71. DOI: 10.1002/ijc.23131
14. Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett* 2013;340(1):97–103. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.007
15. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
16. 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
17. Haddad R.L., Bischoff L., Ball D. NCCN clinical practice guidelines in oncology thyroid carcinoma version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(8):925–51. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0040
18. Fukuda N., Wang X., Ohmoto A. et al. Sequential analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio for differentiated thyroid cancer

- patients treated with lenvatinib. *Vivo* (Brooklyn) 2020;34(2): 709–14. DOI: 10.21873/invivo.11828
19. Brose M.S., Smit J.W.A., Lin C.-C. et al. 1918P final analysis of RIFTOS MKI, a global, non-interventional study assessing the use of multikinase inhibitors (MKIs) for the treatment of patients with asymptomatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-R DTC). *Ann Oncol* 2020;31(4):S1087. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1406
20. 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
21. Tahara M., Schlumberger M., Elisei R. et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer* 2017;75:213–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.013
22. Brose M.S., Schlumberger M., Jeffers M. et al. Analysis of biomarkers and association with clinical outcomes in patients with differentiated thyroid cancer: Subanalysis of the sorafenib phase III DECISION trial. *Clin Cancer Res* 2019;25(24):7470–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3439
23. 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
24. Sabra M.M., Sherman E., Tuttle R.M. Prolongation of tumour volume doubling time (midDT) is associated with improvement in disease-specific survival in patients with rapidly progressive radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer selected for molecular targeted therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90(4):617–22. DOI: 10.1111/cen.13941
25. Thomas L., Lai S.Y., Dong W. et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist* 2014;19(3):251–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0362
26. 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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. Eisai Co., Ltd. provided funding for fees associated with the submission to the journal.

Статья поступила: 18.11.2023. **Принята к публикации:** 29.11.2023.

Article submitted: 18.11.2023. **Accepted for publication:** 29.11.2023.

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 статьи

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

Материалы для публикации принимаются по адресу info@hnonco.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

