

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Ультразвуковая диагностика в оценке
толщины опухоли и глубины инвазии
при плоскоклеточном раке полости рта*

*Внутриартериальная регионарная
химиотерапия в лечении больных
местно-распространенным раком
слизистой оболочки полости носа
и придаточных пазух*

*Низкая экспрессия генов ST6GAL2 и CD248
как неблагоприятный прогностический
маркер плоскоклеточной карциномы
полости рта*

4

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)

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, www.abvpress.ru

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +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, инфор-
мационных 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.

4 ТОМ 13
'23

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Опухоли головы и шеи.
2023. Том 13. № 4. 1–132.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
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 Алёвина 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)



ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА
ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ИНФОРМАЦИОННО-
АНАЛИТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ

МЕДИЦИНА | ФИНАНСЫ | ПРАВО



Свидетельство о регистрации ЭЛ № ФС 77-82257

- УНИКАЛЬНЫЙ КОНТЕНТ
- ЛУЧШИЕ ЭКСПЕРТЫ
- ОСТРЫЕ СОБЫТИЯ



www.protiv-raka.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY SENIOR EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

4 **VOL. 13**
'23

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher

PH "ABV-Press" 24 Kashirskoe
Shosse, Bld. 15, Moscow 115478

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Bld. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow 115478.
Tel: +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 Communi-
cations, Information Technologies,
and Mass Media (ПН No. ФЦ 77-36990
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Golovy i Shei".
The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors'
point of view given in the articles may
not coincide with the opinion
of the editorial board.**

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Opukholi Golovy i Shei.
2023. Vol. 13. No. 4. 1–132.
© Design, layout PH "ABV-Press",
2024
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

Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, И.А. Шарифгалеев, В.В. Ильин, А.О. Гузь, А.Н. Рудык, С.В. Осокин, Н.А. Шарафутдинова, А.В. Чащин, А.В. Гарев, Т.Р. Баймуратов	
Сравнительный анализ границ резекций в зависимости от метода устранения дефекта при раке слизистой полости рта	10
А.А. Бойко, А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, О.М. Николаева, Е.О. Левченко, А.С. Кучеренко, М.А. Карпущенко	
Использование жировых графтов для устранения дефектов при проведении операций на околоушных железах	19
G.F. Allakhverdieva, E.L. Dronova, T.Yu. Danzanova, A.F. Bacev, M.B. Pak, F.Sh. Kamolova	
Ultrasound diagnostics: assessment of tumor thickness and depth of invasion in squamous cell carcinoma of the oral cavity	27
Ф.Е. Севрюков, В.В. Польшин, Ю.А. Панасейкин, М.А. Сигов, Р.Ф. Зибиров, И.А. Бехтерева, С.А. Иванов, А.Д. Каприн	
Опыт биопсии сторожевого лимфатического узла при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0	37
Б.Б. Выжигина, М.А. Кропотов, Б.И. Долгушин, Д.А. Сафаров, И.В. Погребняков, М.Т. Исаева, И.А. Трофимов	
Регионарная внутриартериальная химиотерапия в лечении больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух	48
А.И. Стукань, Д.Е. Кульбакин, Т.Ю. Семиглазова, Я.В. Швейковская, Е.А. Нефедова, И.И. Асеева	
Маркеры онкологического прогноза при хирургическом лечении плоскоклеточного рака полости рта	58
И.Ю. Белов, Н.А. Примак, Н.К. Самочерных, К.А. Чижова, И.А. Курносов, С.Я. Чеботарев, Д.А. Гуляев	
Устранение дефектов средней зоны лица после хирургического лечения распространенных опухолей основания черепа	65
Е.В. Бородавина, А.Ю. Шуринов, С.И. Кутукова, Е.Н. Недозорова, А.В. Маланчук, Ю.В. Семенченко, С.М. Поварков, К.В. Наровенкова, А.В. Ходкевич, Ю.В. Комоза, К.А. Кофанова, С.П. Дмитриев, Е.Б. Васильева, С.А. Шихамирова, М.Н. Горшенина, Л.Н. Володина, О.А. Снежко, О.А. Стативко, Д.В. Ксенодохов, Ю.Г. Джемагельдиева, А.И. Хряпа, Д.М. Улимаева, Е.М. Дагба, М.В. Волконский, В.М. Филиппова, М.О. Скорина, О.В. Романчук, И.И. Андриенко, М.В. Шорин, А.А. Ищенко, Р.А. Думбрава, М.Б. Болиева, Ф.В. Царахова, З.А. Годжиева, С.С. Джамирзаева, П.З. Айдаева, М.О. Максимов, И.С. Усольцева, А.О. Милокова, О.В. Топоркова, В.Д. Сычёв, С.А. Рудаков, С.Т. Сагдиева, М.А. Ключихин, В.В. Молокова, Р.А. Скотников, Е.Н. Еремина, Ю.А. Панасейкин, Я.А. Тюгина, Ю.И. Мурзина, С.О. Подвязников	
Подход «наблюдай и жди» в лечении прогрессирующего радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы: качественное исследование барьеров и драйверов использования	73

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, Е.О. Кудасова, О.И. Панферова, О.С. Гуйтер, А.В. Сепп, А.В. Зотов	
Низкий стоматологический статус как индикатор малигнизации слизистой оболочки полости рта	83
И.К. Федорова, Е.С. Колегова, Е.А. Простакишина, Т.Д. Дампилова, М.Р. Патышева, П.С. Ямщиков, Е.В. Денисов, Е.Л. Чойнзонов, Д.Е. Кульбакин	
Низкая экспрессия генов ST6GAL2 и CD248 как неблагоприятный прогностический маркер плоскоклеточной карциномы полости рта	92
А.И. Стукань, В.Н. Бодня, В.А. Порханов, Т.Ю. Семиглазова, О.Ю. Чухрай, Е.А. Нефедова, О.Н. Нефедов, Д.В. Ксенодохов, С.Д. Максименко	
Факторы риска развития плоскоклеточного рака слизистой головы и шеи в патогенезе и прогнозе заболевания: важность отказа от курения и концепция снижения вреда	101

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

И.М. Гельфанд, М.А. Кропотов, М.Т. Исаева, С.О. Подвязников	
Значимость в клинической практике биопсии сигнального лимфатического узла при плоскоклеточном раке кожи головы и шеи	116

ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

П.В. Светицкий, Е.Г. Гончарова	
Из истории становления отделений медицинской службы по опухолям головы и шеи	124

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	130
-------------------------------	------------

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

Sh.I. Musin, K.V. Menshikov, A.V. Sultanbayev, I.A. Sharifgaleev, V.V. Ilyin, A.O. Guz, A.N. Rudyk, S.V. Osokin, N.A. Sharafutdinova, A.V. Chashchin, A.V. Garev, T.R. Baymurov

Comparative analysis of resection boundaries depending on the defect elimination method in oral mucosal cancer 10

A.A. Boyko, A.V. Karpenko, R.R. Sibgatullin, O.M. Nikolaeva, E.O. Levchenko, A.S. Kucherenko, M.A. Karpuschenko

The use of derma-fat grafts to eliminate defects during operations on the parotid glands 19

G.F. Allakhverdieva, E.L. Dronova, T.Yu. Danzanova, A.F. Bacev, M.B. Pak, F.Sh. Kamolova

Ultrasound diagnostics: assessment of tumor thickness and depth of invasion in squamous cell carcinoma of the oral cavity. 27

F.E. Sevryukov, V.V. Polkin, Yu.A. Panaseikin, M.A. Sigov, R.F. Zibirov, I.A. Bekhtereva, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

Sentinel lymph node biopsy experience in squamous cell carcinoma of the oral mucosa cT1–2N0M0 37

B.B. Vyzhigina, M.A. Kropotov, B.I. Dolgushin, D.A. Safarov, I.V. Pogrebnyakov, M.T. Isaeva, I.A. Trofimov

Intra-arterial chemotherapy for locally advanced nasal cavity and sinonasal tract cancers 48

A.I. Stukan, D.E. Kulbakin, T.Y. Semiglazova, Ya.V. Shvaykovskaya, E.A. Nefedova, I.I. Aseeva

Markers of oncological prognosis in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma 58

I.Yu. Belov, N.A. Primak, N.K. Samochernykh, K.A. Chizhova, I.A. Kurnosov, S.Ya. Chebotarev, D.A. Gulyaev

Reconstruction of midface defects after surgical treatment of skull base tumors 65

E.V. Borodavina, A.Yu. Shurinov, S.I. Kutukova, E.N. Nedorozova, A.V. Malanchuk, Yu.V. Semchenko, S.M. Povarkov, K.V. Narovenkova, A.V. Khodkevich, Yu.V. Komoza, K.A. Kofanova, S.P. Dmitriev, E.B. Vasilyeva, S.A. Shikhamirova, M.N. Gorshenina, L.N. Volodina, O.A. Snezhko, O.A. Stativko, D.V. Xenodokhov, Yu.G. Dzhamageldieva, A.I. Khryapa, D.M. Ulimaeva, E.M. Dagba, M.V. Volkonsky, V.M. Filippova, M.O. Skorina, O.V. Romanchuk, I.I. Andrienko, M.V. Shorin, A.A. Ishchenko, R.A. Dumbrava, M.B. Bolieva, F.V. Tsarakhova, Z.A. Gajieva, S.S. Dzhamirzaeva, P.Z. Aidaeva, M.O. Maximov, I.S. Usoltseva, A.O. Milyukova, O.V. Toporkova, V.D. Sychev, S.A. Rudakov, S.T. Sagdieva, M.A. Klochikhin, V.V. Molokova, R.A. Skotnikov, E.N. Yermmina, Yu.A. Panaseikin, Ya.A. Tyugina, Yu.I. Murzina, S.O. Podvyaznikov

“Watch and wait” approach in the treatment of advanced radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a study of barriers and drivers of use 73

ORIGINAL REPORT

E.V. Kochurova, V.N. Nikolenko, E.O. Kudasova, O.I. Panferova, O.S. Guiter, A.V. Sepp, A.V. Zotov

Low level of the dental health as an indicator of malignant of the oral mucosa 83

I.K. Fedorova, E.S. Kolegova, E.A. Prostakishina, T.D. Dampilova, M.R. Patysheva, P.S. Yamshchikov, E.V. Denisov, E.L. Choyazonov, D.E. Kulbakin

Low expression of the *ST6GAL2* and *CD248* genes as an unfavorable prognostic marker of oral squamous cell carcinoma 92

A.I. Stukan, V.N. Bodnya, V.A. Porkhanov, T.Yu. Semiglazov, O.Yu. Chukhray, E.A. Nefedova, O.N. Nefedov, D.V. Xenodokhov, S.D. Maksimenko

Risk factors for head and neck squamous cell carcinoma in disease pathogenesis and prognosis: the importance of smoking cessation and the concept of harm reduction 101

REVIEW REPORT

I.M. Gelfand, M.A. Kropotov, M.T. Isaeva, S.O. Podvyaznikov

The importance in clinical practice of the signal lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck 116

PISTORICAL DIGRESSION

P.V. Svetitsky, E.G. Goncharova

From the history of development of departments of medical service for head and neck tumors 124

INFORMATION FOR AUTHORS 130

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-10-18>

Сравнительный анализ границ резекций в зависимости от метода устранения дефекта при раке слизистой полости рта

Ш.И. Мусин^{1,2}, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, И.А. Шарифгалеев¹, В.В. Ильин¹, А.О. Гузь³, А.Н. Рудык⁴⁻⁶, С.В. Осокин¹, Н.А. Шарафутдинова¹, А.В. Чашин¹, А.В. Гарев³, Т.Р. Баймуратов¹

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

⁴ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

⁵ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36;

⁶ Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18, корп. 1

Контакты: Шамиль Исмагилович Мусин musin_shamil@mail.ru

Введение. Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения рака слизистой полости рта. Обще-принятым стандартом границы резекции, обеспечивающим оптимальный локальный контроль, является 5 мм. Адекватные края отступа и выбор метода реконструкции – важные вопросы, стоящие перед специалистами по опухолям головы и шеи.

Цель исследования – оценить показатели края резекции при хирургическом лечении злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта в зависимости от метода устранения пострезекционного дефекта и его влияние на частоту развития локального рецидива.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ включал 168 первичных пациентов (50 % мужчин и 50 % женщин), получивших хирургическое лечение в отделении опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа) с 2019 по 2023 г. Медиана возраста пациентов составила 63 года (межквартильный размах (interquartile range, IQR) 55–69 лет). Наиболее часто первичная опухоль локализовалась на языке – в 59,5 % (100/168) случаев. По способу устранения пострезекционного дефекта пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе реконструкция выполнялась местными тканями ($n = 71$), во 2-й – лоскутами на ножке ($n = 41$), в 3-й – ревааскуляризованными лоскутами ($n = 56$). Медиана наблюдения составила 18 мес (IQR 8–28 мес).

Результаты. Границы резекции в 1-й группе составили 7,0 мм (IQR 5,0–12,5 мм), во 2-й – 6,5 мм (IQR 5,0–13,0 мм), в 3-й – 12,5 мм (IQR 7,5–15,0 мм). Общая частота близких/положительных краев резекции оказалась равной 14,8 % (25/168). В 1-й группе она составила 15,5 % (11/71), во 2-й – 19,5 % (8/41), в 3-й – 10,7 % (6/56). По данным анализа рецидив заболевания после радикального лечения отмечен у 32 % (55/168) пациентов, из них у 14,8 % (25/168) выявлен локальный, у 12,5 % (21/168) – регионарный рецидив, у 5,4 % (9/168) развились отдаленные метастазы. Частота локального рецидива в 1-й группе составила 18,3 % (13/71), во 2-й – 23,8 % (10/41), в 3-й – 5,5 % (3/56). По данным анализа выявлены статистически значимые различия границы отступа в исследуемых группах в зависимости от метода реконструкции ($p = 0,005$).

Заключение. По результатам данного ретроспективного анализа на границу резекции в реальной клинической практике влияет выбор метода реконструкции. Продемонстрированы ограничения в хирургическом отступе, с которыми сталкивается хирург при выборе метода устранения пострезекционного дефекта.

Ключевые слова: рак полости рта, хирургическое лечение, края резекции, реконструкция

Для цитирования: Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. и др. Сравнительный анализ границ резекций в зависимости от метода устранения дефекта при раке слизистой полости рта. Опухоли головы и шеи 2023;13(4): 10–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-10-18>

Comparative analysis of resection boundaries depending on the defect elimination method in oral mucosal cancer

Sh.I. Musin^{1,2}, K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbayev¹, I.A. Sharifgaleev¹, V.V. Ilyin¹, A.O. Guz³, A.N. Rudyk⁴⁻⁶, S.V. Osokin¹, N.A. Sharafudinova¹, A.V. Chashchin¹, A.V. Garev³, T.R. Baymurov¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

⁴Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskij Trakt, Kazan 420029, Russia;

⁵Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 36 Butlerova St., 420012 Kazan, Russia;

⁶Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University; Bld. 1, 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia

Contacts: Shamil Ismagilovich Musin musin_shamil@mail.ru

Introduction. Surgical intervention remains the main method for treatment of the oral mucosa cancer. The generally accepted standard of the resection boundary that provides optimal local control is 5 mm. Adequate boundaries of indentation and choice of the reconstruction method are important issues facing specialists in head and neck tumors.

Aim. To evaluate parameters of the resection edge in the surgical treatment of malignant neoplasms of the oral mucosa depending on the method of eliminating of the post-resection defect and its effect on the frequency of local relapse.

Materials and methods. A retrospective analysis included 168 primary patients (50 % men and 50 % women) who received surgical treatment in the head and neck tumor department of the Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa) from 2019 to 2023. The median age of patients was 63 years (interquartile range (IQR) 55–69 years). Most often, the primary tumor was located in the tongue – in 59.5 % (100/168) of cases. According to the method of post-resection defect removal, the patients were divided into 3 groups. In Group 1, reconstruction was performed with local tissues ($n = 71$), in Group 2 – with pedicle flaps ($n = 41$), and in Group 3 – with revascularized flaps ($n = 56$). The median follow-up period was 18 months (IQR 8–28 months).

Results. Resection boundaries in group 1 were 7.0 mm (IQR 5.0–12.5 mm), in Group 2 – 6.5 mm (IQR 5–13 mm), and in Group 3 – 12.5 mm (IQR 7.5–15.0 mm). The overall frequency of near/positive resection boundaries was 14.8 % (25/168). In Group 1, it was 15.5 % (11/71), in Group 2 – 19.5 % (8/41), in Group 3 – 10.7 % (6/56). According to the analysis, relapse of the disease after radical treatment was noted in 32 % (55/168) of patients, of which 14.8 % (25/168) had a local relapse, 12.5 % (21/168) had a regional relapse, and 5.4 % (9/168) developed distant metastases. The frequency of local relapse in Group 1 was 18.3 % (13/71), in Group 2 – 23.8 % (10/41), in Group 3 – 5.5 % (3/56). According to the analysis data, statistically significant differences in the boundary of indentation in the groups were revealed depending on the reconstruction method ($p = 0.005$).

Conclusion. Based on the results of the present retrospective analysis, the choice of reconstruction method affects the resection boundary in real clinical practice. Limitations in the surgical indentation that surgeon faces when choosing a method for eliminating a post-resection defect are demonstrated.

Keywords: oral cancer, surgical treatment, resectionedges, reconstruction

For citation: Musin Sh.I., Menshikov K.V., Sultanbayev A.V. et al. Comparative analysis of resection boundaries depending on the defect elimination method in oral mucosal cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4): 10–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-10-18>

Введение

Лечение рака слизистой оболочки полости рта является одной из актуальных проблем клинической онкологии. Ежегодно в РФ злокачественные новообразования полости рта регистрируются у 12 тыс. пациентов [1]. Несмотря на визуальную локализацию, данная патология выявляется преимущественно на III и IV стадиях, а 5-летняя выживаемость не превышает 50–65 % [2].

Хирургическое вмешательство с чистыми краями резекции является основным методом лечения рака

полости рта и позволяет достичь лучших непосредственных и отдаленных результатов. В настоящее время в соответствии с рекомендациями «Национальной всеобщей онкологической сети» США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2023) и клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России (2020) критерием чистого края резекции считаются 5 мм независимо от размера и локализации первичной опухоли слизистой оболочки полости рта [3, 4]. Однако доказательства обоснованности такой границы резекции неубедительны и в основном получены в ходе

ретроспективных клинических исследований [5]. Данные метаанализа, включающего 539 пациентов, свидетельствуют, что частота развития местного рецидива при границе отступа >5 мм снижается на 21 % (95 % доверительный интервал 12–30 %; $p \leq 0,00001$) [6]. Однако края резекции ≥ 5 мм не всегда легко достижимы из-за анатомических и функциональных ограничений. В зависимости от размера опухоли и фиксации формалином при патоморфологическом исследовании сокращение тканей может привести к тому, что хирургический отступ оказывается на 20–50 % меньше интраоперационного отступа [7, 8].

К важнейшим факторам, влияющим на показатели выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта, относятся возраст, локализация опухоли, ее гистологические формы и состояние края резекции [9, 10]. Большинство описанных факторов являются немодифицируемыми, на них онколог-хирург не может оказать влияния, в то время как границы резекции зависят от специалиста и выбранной тактики лечения. Наряду с этой фундаментальной основой резекции большое значение для сохранения качества жизни пациентов имеют чистые края резекции, функциональное сохранение структур в области хирургического доступа и/или реконструкция.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 168 первичных пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, получавшие лечение в отделении опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера (Уфа) с 2019 по 2023 г. Перед терапией все больные были обследованы (компьютерная (КТ) и/или магнитно-резонансная (МРТ) томография головы и шеи, КТ органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов шеи, органов брюшной полости, морфологическая верификация опухоли). По показаниям 48,2 % (81/168) пациентов проведена адъювантная лучевая или химиолучевая терапия. По способу устранения пострезекционного дефекта больные разделены на 3 группы: в 1-й группе реконструкция выполнялась местными тканями ($n = 71$), во 2-й – лоскутами на ножке ($n = 41$), в 3-й – реваскуляризированными лоскутами ($n = 56$) (табл. 1).

Статистический анализ проводили с использованием программы статистического анализа IBM SPSS v. 26. Нормальность распределения количественных показателей определена с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для сравнения края резекции с методом реконструкции использовали критерий χ^2 . Различия между показателем края резекции и типом реконструкции анализировали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Средняя ширина края резекции представляла собой среднее расстояние

от видимого края опухоли до края разреза (операционной раны).

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 63 года (межквартильный размах (interquartile range, IQR) 55–69 лет), доля мужчин и женщин – по 50 % (84/168). Медиана наблюдения оказалась равной 18 мес (IQR 8–28 мес). Рак языка был наиболее частой первичной локализацией: наблюдался у 59,5 % (100/168) пациентов. У 78,2 % (43/56) больных 3-й группы, которым выполнена реконструкция реваскуляризованными лоскутами, первичная опухоль локализовалась на языке. Наиболее часто применялись такие лоскуты на ножке, как субментальный лоскут (39 % (16/41) случаев) и лоскут большой грудной мышцы (36,6 % (15/41) случаев). В основном использовались реваскуляризованный лучевой лоскут (58,9 % (33/56) случаев) и переднебоковой лоскут бедра (39,3 % (22/56) случаев) (табл. 2).

По данным анализа рецидив заболевания после радикального лечения отмечен у 32 % (55/168) пациентов, из них у 14,8 % (25/168) больных наблюдался локальный рецидив, у 12,5 % (21/168) – регионарный рецидив, у 5,4 % (9/168) – отдаленные метастазы. Размер отступа и частота развития локальных рецидивов по группам представлены в табл. 3.

Общая частота близких/положительных краев резекции составила 14,8 % (25/168): в 1-й группе – 15,5 % (11/71), во 2-й – 19,5 % (8/41), в 3-й – 10,7 % (6/56). Согласно полученным данным выявлены статистически значимые различия показателя границы отступа в исследуемых группах в зависимости от метода реконструкции ($p = 0,005$). При сравнении групп попарно установлено, что границы края резекции при реконструкции реваскуляризованными лоскутами были шире, чем при реконструкции местными тканями ($p = 0,017$) и регионарными лоскутами ($p = 0,014$). Общая частота локальных рецидивов составила 12,5 % (21/168): в 1-й группе – 18,3 % (13/71), во 2-й – 23,8 % (10/41), в 3-й – 5,5 % (3/56). Частота развития локальных рецидивов статистически достоверно различалась в зависимости от метода реконструкции ($p = 0,033$): при замещении дефекта реваскуляризованными лоскутами она была значительно ниже, чем при замещении местными тканями ($p = 0,047$) и регионарными лоскутами ($p = 0,026$) (см. табл. 3).

Проведена оценка комплексного влияния факторов на риск развития локального рецидива у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта с помощью метода регрессии Кокса. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$) (табл. 4).

Согласно результатам проведенного анализа при снижении степени дифференцировки на 1 пункт

Таблица 1. Распределение пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от способа устранения пост-резекционного дефекта

Table 1. Distribution of patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa depending on the method of elimination of the post-resection defect

Показатель Parameter	Реконструкция местными тканями (n = 71) Reconstruction with local tissues (n = 71)	Реконструкция регионарными лоскутами на ножке (n = 41) Reconstruction with regional pedicle flaps (n = 41)	Реконструкция свободными лоскутами (n = 56) Free flap reconstruction (n = 56)
Возраст, лет Age, years	65 (межквартильный размах 55,5–72) 65 (interquartile range 55.5–72)	63 (межквартильный размах 59–68) 63 (interquartile range 59–68)	61 (межквартильный размах 51–65) 61 (interquartile range 51–65)
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%):			
мужской man	30 (42,3)	23 (54,8)	31 (56,4)
женский woman	41 (57,7)	19 (45,2)	24 (43,6)
Т-стадия, абс. (%): T-stage, abs. (%):			
T1	17 (23,9)	10 (24,4)	5 (9,1)
T2	37 (52,1)	18 (43,9)	9 (16,4)
T3	14 (19,7)	9 (22,0)	29 (52,7)
T4	3 (4,2)	4 (9,8)	12 (21,8)
Локализация, абс. (%): Location, abs. (%):			
язык tongue	50 (70,4)	7 (16,7)	43 (78,2)
слизистая нижней челюсти lower jaw mucosa	6 (8,5)	10 (23,8)	1 (1,8)
дно полости рта bottom of the mouth	15 (21,1)	11 (26,2)	7 (12,7)
щека cheek	—	14 (33,3)	4 (7,3)
Прогрессия, абс. (%): Progression, abs. (%):			
локальный рецидив local relapse	12 (16,9)	10 (24,4)	3 (5,3)
регионарный рецидив regional relapse	13 (18,3)	3 (7,3)	5 (8,9)
отдаленные метастазы distant metastases	3 (4,2)	3 (7,3)	3 (5,3)
всего total	28 (39,4)	16 (39,0)	11 (19,6)
Близкий/положительный край, абс. (%) Close/positive edge, abs. (%)	11 (15,5)	8 (19,5)	6 (10,7)

отмечалось статистически значимое увеличение риска развития локального рецидива в 5,35 раза ($p = 0,005$), при наличии периневральной инвазии — в 4,4 раза ($p = 0,04$), при увеличении количества метастатических лимфатических узлов на 1 — в 2,6 раза ($p < 0,001$), а также статистически значимое уменьшение риска возникновения локального рецидива при увеличении размера опухоли на 1 см в 2,6 раза ($p = 0,026$), при отсутствии опухолевых эмболов — в 25 раз ($p = 0,005$).

Получены данные о снижении риска развития рецидива при увеличении размера опухоли. Возможным

объяснением данного результата является применение хирургом большего отступа при опухолях T3 и T4 или, напротив, сокращение отступа при опухолях T1 и T2. Так, при сопоставлении размеров первичной опухоли и границ отступа корреляционная связь была статистически значимой, прямой, слабой тесноты по шкале Чеддока ($\rho = -0,195$; $p = 0,011$).

Обсуждение

По данным различных авторов, частота близких/положительных краев границ резекции (отступа)

существенно варьирует: от 7,8 до 47,5 % [11, 12]. Согласно полученным нами результатам общий показатель частоты близких/положительных краев составил 14,8 % (25/168). Границы отступа являются значимым прогностическим фактором возникновения локального рецидива [13, 14]. Один из основных принципов онкохирургии заключается в том, что границы отступа не должны зависеть от намерения хирурга провести тот или иной вариант реконструкции. Однако зачас-

тую перед хирургом, выполняющим резекционный и реконструктивный этапы, стоит задача устранения пострезекционного дефекта, особенно в случаях распространенных форм рака полости рта (стадии Т3–4). Принятие хирургического решения во многом обусловлено тем, что запланированная реконструкция регионарными или свободными реваскуляризованными лоскутами позволяет не ограничивать края резекции. Это дает возможность увеличить границы отступа.

Несмотря на то, что существуют стандартные клинические границы отступа, его выбор зависит от опыта хирурга. O.G. Ellis и соавт. отмечают, что хирурги, выполняющие более 40 операций в год, используют больший отступ по сравнению с хирургами, проводящими от 20 до 40 ($p = 0,001$) и менее 20 ($p = 0,008$) операций в год [15]. В идеале в клинике организуют резекционную и реконструктивную бригады, чтобы избежать неадекватных краев резекции и снизить утомляемость специалистов, выполняющих операцию [11].

К сожалению, однозначных данных о влиянии методов реконструкции на границы отступа на сегодняшний день нет, поскольку есть множество сообщений, свидетельствующих как о преимуществах его увеличения при применении лоскутов [16, 17], так и об отсутствии различий при использовании разных методов реконструкции [15, 18]. Так, сравнительный анализ T.V. Hsieh и соавт., включающий 242 пациента, которым были выполнены реконструкции реваскуляризованным лоскутом (1-я группа) и местными тканями (2-я группа), не продемонстрировал значимого различия в частоте как положительных краев резекции между группами

Таблица 2. Частота применения лоскутов

Table 2. Frequency of flap application

Тип лоскута Flap type	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Лоскуты на ножке ($n = 41$): Leg flaps ($n = 41$):	
лоскут на большой грудной мышце flap on the pectoralis major muscle	15 (36,6)
субментальный лоскут submental flap	16 (39,0)
щечный лоскут на лицевой артерии buccal flap on the facial artery	10 (24,4)
Реваскуляризованные лоскуты ($n = 56$): Revascularized flaps ($n = 56$):	
лучевой лоскут radial flap	33 (58,9)
переднебоковой лоскут бедра anterolateral thigh flap	22 (39,3)
малоберцовый лоскут fibular flap	1 (1,8)

Таблица 3. Показатели краев резекции и частота локальных рецидивов в зависимости от вида реконструкции

Table 3. Indicators of resection edges and frequency of local relapses depending on type of reconstruction

Вид реконструкции Type of reconstruction	Границы резекции, медиана (интерквартильный размах) Resection border, median (interquartile range)	p	Частота развития локальных рецидивов, абс. (%) Frequency of local relapses, abs. (%)	p
Местными тканями или без реконструкции (1-я группа) Using local tissues or without reconstruction (Group 1)	7,0 (5,0–12,5)	$p = 0,005$ $p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} = 0,017^*$ $p_{2-3} = 0,014^*$	13 (18,3)	$p = 0,033$ $p_{1-3} = 0,047^*$ $p_{2-3} = 0,026^*$
С применением регионарных лоскутов на ножке (2-я группа) Using regional flaps on the leg (Group 2)	6,5 (5,0–13,0)		10 (23,8)	
С применением реваскуляризованных лоскутов (3-я группа) Using revascularized flaps (Group 3)	12,5 (7,5–15,0)		3 (5,5)	

*Влияние фактора статистически значимо ($p < 0,05$).

Примечание. p_{1-2} – различия между 1-й и 2-й группами; p_{1-3} – различия между 1-й и 3-й группами; p_{2-3} – различия между 2-й и 3-й группами.

*Effect of the factor is statistically significant ($p < 0,05$).

Note. p_{1-2} – differences between groups 1 and 2; p_{1-3} – differences between Groups 1 and 3; p_{2-3} – differences between Groups 2 and 3.

Таблица 4. Влияние различных факторов на риск развития локального рецидива

Table 4. Effect of various factors on the risk of local relapse

Фактор риска Risk factor	Изменения риска при наличии фактора или при его увеличении на 1 Changes in risk when the factor is present or when it is increased by 1		p
	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
Возраст Age	0,95	0,85–1,02	0,157
Локализация опухоли Location of the tumor	0,66	0,38–1,13	0,131
Размер опухоли Tumor size	0,38	0,16–0,89	0,026*
Т-стадия T-stage	1,85	0,77–4,46	0,172
Н-стадия N-stage	2,08	0,49–8,82	0,319
Край резекции Resection edge	0,8	0,65–0,94	0,008*
Метод реконструкции Reconstruction method	2,06	0,60–7,09	0,250
Глубина инвазии Depth of invasion	0,94	0,73–1,19	0,604
Степень дифференцировки опухоли Degree of tumor differentiation	5,35	1,64–17,46	0,005*
Периневральная инвазия Perineural invasion	4,4	1,04–18,60	0,04*
Опухолевые эмболы Tumor emboli	0,04	0,005–0,39	0,005*
Периваскулярная инвазия Perivascular invasion	0,03	0,0001–15,72	0,276
Количество метастатических лимфатических узлов Number of metastatic lymph nodes	2,59	1,55–4,37	<0,001*
Экстранодальная инвазия Extranodal invasion	7,48	0,15–382,50	0,316

*Влияние фактора статистически значимо ($p < 0,05$).*Factor effect is statistically significant ($p < 0.05$).

(17,2 и 23,5 % соответственно; $p = 0,213$), так и развития локального рецидива (36,6 и 38,3 % соответственно; $p = 0,792$) [18]. Исследование O.G. Ellis и соавт., в которое вошли 250 первичных больных плоскоклеточным раком полости рта, также не показало различий между группами реконструкции местными тканями ($n = 62$), регионарными ($n = 45$) и ревазуляризованными ($n = 112$) лоскутами ($p = 0,31$; $p = 0,099$) [15]. Напротив, анализ Онкологического центра им. М.Д. Андерсона Техасского университета (M.D. Anderson Cancer Center, США), включавший 484 пациента с ПКРПР стадии Т3–4, перенесших хирургическое лечение с 1980 по

2004 г., продемонстрировал значимые различия в частоте положительных краев в зависимости от метода устранения пострезекционного дефекта ($p = 0,00081$). В группе устранения дефекта местными тканями частота положительных краев составила 18 %, тогда как в группе применения ревазуляризованных лоскутов – 7 % [16]. Также анализ С.Т. Лiao, включавший 8646 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, прооперированных с 2011 по 2017 г., показал более высокую частоту хирургического края (>4 мм) при использовании ревазуляризованного лоскута по сравнению с реконструкцией местными лоскутами

($p < 0,0001$) [17]. По данным ретроспективного исследования 410 пациентов с ПКРПР А. Garg и соавт., общая частота близких/положительных краев составила 7,8 %. Частота близких/положительных краев при использовании реваскуляризированных лоскутов оказалась наибольшей — 10,8 %, а при применении регионарных лоскутов — 3,4 %; различия статистически достоверны ($p = 0,021$). В группе реконструкции местными тканями частота положительных краев составила 9,3 %; при сравнении с группой реконструкции лоскутами (реваскуляризированными и регионарными) значимых различий не отмечено ($p = 0,06$). Края резекции были шире, когда проводилась реконструкция и резекционный и реконструктивный этапы выполнялись разными бригадами по сравнению с реконструкцией местными тканями [11].

Реконструкция реваскуляризированными лоскутами решила основную проблему — дефицита местных тканей, что дало возможность не экономить на резецируемых структурах. Свободные лоскуты более универсальны для реконструкции в области головы и шеи и могут замещать не только мягкотканые, но и костные структуры челюстно-лицевой области. Однако свободный лоскут требует больше времени и ресурсов и увеличивает нагрузку на хирургическую бригаду [19]. В связи с этим, несмотря на активное внедрение микрохирургических технологий в медицинских учреждениях России, устранение пострезекционных дефектов местными тканями и регионарными лоскутами не теряет своей актуальности у коморбидных пациентов, при высоких рисках развития осложнений и ограниченных ресурсах.

Адекватная оценка краев резекции во многом зависит от патолого-анатомической службы медицинского учреждения. Тотальная оценка краев резекции в реальной клинической практике — трудная задача. В связи с этим определение плоскостей к ближайшему краю макропрепарата во время подготовки к патоморфологическому исследованию служит важнейшим аспектом оценки краев резекции. Необходимо также учитывать сокращение тканей — часто встречающееся явление, возникающее из-за сокращения мышц и слизистой, использования некоторых методов резекции

(электрокоагуляции, лазера) и фиксации формалином и влияющее на устанавливаемое морфологом расстояние от опухоли до края резекции [20]. Так, по данным R.E. Johnson, средняя усадка от начальной резекции до окончательной микроскопической оценки краев слизистой языка составила 30,7 % ($p < 0,0001$), глубокого края языка — 34,5 % ($p < 0,0001$), слизистой оболочки губы и щеки — 47,3 % ($p < 0,0001$). Во всех случаях наибольшая доля усадки происходила сразу после резекции [7].

Следует отметить, что степень микроскопического распространения от границы макроскопической опухоли коррелирует с размерами опухоли. Следовательно, относительно небольшой край резекции может быть оправдан при раке полости рта ранних стадий без риска рецидива, в то время как при злокачественных новообразованиях полости рта поздних стадий может потребоваться более широкий отступ [5, 21, 22].

Проведенное нами исследование имеет ограничение: оно носит ретроспективный характер. Рандомизированные исследования, посвященные оценке границ отступа в зависимости от методов реконструкции, трудновыполнимы, поскольку существует риск невозможности проведения адекватной реконструкции с высокими функциональными результатами у пациентов, которым показан этот вид лечения. Таким образом, результаты ретроспективных, проспективных и наблюдательных исследований позволят получить новые знания о границах резекции.

Заключение

Хирургический отступ 5 мм на сегодняшний день является стандартом при оперативном лечении рака слизистой оболочки полости рта. Независимо от методов реконструкции и пострезекционного дефекта хирург должен стремиться соблюдать его. Согласно данным настоящего ретроспективного анализа и аналогичным работам, на границу резекции в реальной клинической практике влияет выбор метода реконструкции. Оптимальный отступ и исключение воздействия реконструктивного этапа пострезекционного дефекта на границы резекции остаются поводами для дискуссий и дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow:

- P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.).
2. Zanon D.K., Montero P.H., Migliacci J.C. et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). *Oral Oncol* 2019;90:115–21. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.001

3. National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancers. Version 3. 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
4. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования полости рта». 2020 г. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_polosti_rta.pdf. Clinical recommendations "Malignant neoplasms of the oral cavity". 2020. Available from: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_polosti_rta.pdf. (In Russ.).
5. Jang J.Y., Choi N., Jeong H.S. Surgical extent for oral cancer: emphasis on a cut-off value for the resection margin status: a narrative literature review. *Cancers (Basel)* 2022;14(22):5702. DOI: 10.3390/cancers14225702
6. Anderson C.R., Sisson K., Moncrieff M. A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2015;51(5):464–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.015
7. Johnson R.E., Sigman J.D., Funk G.F. et al. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head Neck* 1997;19(4):281–6. DOI: 10.1002/(sici)1097-0347(199707)19:4<281::aid-hed6>3.0.co;2-x
8. Mistry R.C., Qureshi S.S., Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. *J Surg Oncol* 2005;91(2):131–3. DOI: 10.1002/jso.20285
9. Luryi A.L., Chen M.M., Mehra S. et al. Positive surgical margins in early stage oral cavity cancer: an analysis of 20,602 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151(6):984–90. DOI: 10.1177/0194599814551718
10. Schwam Z.G., Judson B.L. Improved prognosis for patients with oral cavity squamous cell carcinoma: analysis of the National Cancer Database 1998–2006. *Oral Oncol* 2016;52:45–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.012
11. Garg A., Mair M., Singhavi H., Bhati M. et al. Adequacy of surgical margins in oral cancer patients with respect to various types of reconstruction. *South Asian J Cancer* 2020;9(1):34–7. DOI: 10.4103/sajc.sajc_366_18
12. Sutton D.N., Brown J.S., Rogers S.N. et al. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(1):30–4. DOI: 10.1054/ijom.2002.0313
13. Buchakjian M.R., Ginader T., Tasche K.K. et al. Independent predictors of prognosis based on oral cavity squamous cell carcinoma surgical margins. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;159(4):675–82. DOI: 10.1177/0194599818773070
14. Fowler J., Campanile Y., Warner A. et al. Surgical margins of the oral cavity: is 5 mm really necessary? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;51(1):38. DOI: 10.1186/s40463-022-00584-8
15. Ellis O.G., David M.C., Park D.J., Batstone M.D. High-volume surgeons deliver larger surgical margins in oral cavity cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(7):1466–72. DOI: 10.1016/j.joms.2016.01.026
16. Hanasono M.M., Friel M.T., Klem C. et al. Impact of reconstructive microsurgery in patients with advanced oral cavity cancers. *Head Neck* 2009;31(10):1289–96. DOI: 10.1002/hed.21100
17. Liao C.T., Wen Y.W., Lee S.R. et al. Clinical outcomes of taiwanese patients with resected oral cavity squamous cell carcinoma who underwent reconstruction with free versus local flaps. *Ann Surg Oncol* 2022;29(2):1130–40. DOI: 10.1245/s10434-021-10524-x
18. Hsieh T.Y., Chang K.P., Lee S.S. et al. Free flap reconstruction in patients with advanced oral squamous cell carcinoma: analysis of patient survival and cancer recurrence. *Microsurgery* 2012;32(8):598–604. DOI: 10.1002/micr.22009
19. Forner D., Phillips T., Rigby M. et al. Submental island flap reconstruction reduces cost in oral cancer reconstruction compared to radial forearm free flap reconstruction: a case series and cost analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45:11. DOI: 10.1186/s40463-016-0124-8
20. Kubik M.W., Sridharan S., Varvares M.A. et al. Intraoperative margin assessment in head and neck cancer: a case of misuse and abuse? *Head Neck Pathol* 2020;14(2):291–302. DOI: 10.1007/s12105-019-01121-2
21. Bajwa M.S., Houghton D., Java K. et al. The relevance of surgical margins in clinically early oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;110:104913. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104913
22. Zandoni D.K., Migliacci J.C., Xu B. et al. A proposal to redefine close surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral tongue. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(6):555–60. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.4238

Вклад авторов

Ш.И. Мусин: разработка концепции исследования, анализ данных, написание текста статьи;

К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, А.О. Гузь, А.Н. Рудык, Н.А. Шарафутдинова, А.В. Гарев: разработка концепции исследования, написание текста статьи;

И.А. Шарифгалеев: разработка концепции исследования;

В.В. Ильин: Т.Р. Баймуратов: сбор данных;

С.В. Осокин: анализ данных.

Authors' contribution

Sh.I. Musin: development of the research concept, data analysis, article writing;

K.V. Menshikov, A.V. Sultanbayev, A.O. Guz, A.N. Rudyk, N.A. Sharafutdinova, A.V. Ogarev: development of the research concept, article writing;

I.A. Sharifgaleev: development of the research concept;

V.V. Ilyin: T.R. Baymuratov: data collection;

S.V. Osokin: data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>

А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbayev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

И.А. Шарифгалеев / I.A. Sharifgaleev: <https://orcid.org/0000-0002-8334-4639>

В.В. Ильин / V.V. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0003-1334-5887>

А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

А.Н. Рудык / A.N. Rudyk: <https://orcid.org/0000-0002-7309-9043>

С.В. Осокин / S.V. Osokin: <https://orcid.org/0000-0003-4639-962X>

Н.А. Шарафутдинова / N.A. Sharafutdinova: <https://orcid.org/0000-0002-9174-4026>

А.В. Чашин / A.V. Chashchin: <https://orcid.org/0000-0003-4428-8360>

А.В. Гарев / A.V. Garev: <https://orcid.org/0000-0002-1831-3748>

Т.Р. Баймуратов / T.R. Baymuratov: <https://orcid.org/0009-0005-4980-1380>

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

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан. 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 Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan.

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

Статья поступила: 02.10.2023. **Принята к публикации:** 07.11.2023.
Article submitted: 02.10.2023. **Accepted for publication:** 07.11.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-19-26>

Использование жировых графтов для устранения дефектов при проведении операций на околоушных железах

А.А. Бойко¹, А.В. Карпенко¹, Р.Р. Сибгатуллин¹, О.М. Николаева¹, Е.О. Левченко¹, А.С. Кучеренко¹, М.А. Карпушенко²

¹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45, корп. 1, лит. А;

²ООО «Меди Проф»; Россия, 192288 Санкт-Петербург, Дунайский проспект, 47, лит. А

Контакты: Александр Александрович Бойко boyko_alex@inbox.ru

Введение. Эффективность хирургического лечения опухолей околоушной железы определяется частотой развития локального рецидива и функциональными и эстетическими результатами, которые обуславливаются не только анатомической и функциональной сохранностью лицевого нерва. Также очень важны нивелирование эстетических деформаций околоушной области и снижение выраженности синдрома Фрея.

Цель исследования – ретроспективный анализ применения жировых графтов для устранения дефектов при операциях на околоушных железах.

Материалы и методы. В исследование включены 7 пациентов (2 мужчины и 5 женщин), проходивших лечение в Ленинградском областном клиническом онкологическом диспансере им. Л.Д. Романа с 2021 по 2022 г. Средний возраст больных составил 49,7 года (42–64 года), средний срок наблюдения – 20,4 мес (19–22 мес). Всем пациентам выполнены тотальные/субтотальные резекции околоушной железы. Для закрытия дефекта использовали абдоминальный жировой графт. При гистологическом исследовании операционного материала в 5 случаях выявлена плеоморфная аденома околоушной железы, в 2 – злокачественная опухоль (аденокистозная и базальноклеточная карциномы слюнных желез), что потребовало проведения адъювантной лучевой терапии в радикальных дозах. Для оценки эстетических и функциональных результатов в реципиентной и донорских областях был разработан и использован опросник.

Результаты. Через 6–8 мес после лечения 5 пациентов заполнили опросник. Полная симметричность лица наблюдалась у 4 больных, среднее углубление – у 1. Три пациента не отметили болевых ощущений в околоушной области. У 2 больных наблюдался незначительный дискомфорт, который не вызывал каких-либо проблем. Только 1 респондент отметил покраснение лица при приеме пищи. Остальные участники анкетирования данных изменений не обнаружили. Никто из респондентов не отметил появления пота на лице при приеме пищи.

Заключение. Использование жировых графтов позволяет улучшить эстетические и функциональные результаты лечения у пациентов, которым выполнены операции на околоушных железах. Данная методика довольно проста в применении и не увеличивает значительно время хирургического вмешательства. Жировой графт не затрудняет отслеживание рецидивов заболевания.

Ключевые слова: жировой графт, синдром Фрея, околоушные железы, операции на околоушных железах

Для цитирования: Бойко А.А., Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р. и др. Использование жировых графтов для устранения дефектов при проведении операций на околоушных железах. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):19–26. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-19-26>

The use of derma-fat grafts to eliminate defects during operations on the parotid glands

A.A. Boyko¹, A.V. Karpenko¹, R.R. Sibgatullin¹, O.M. Nikolaeva¹, E.O. Levchenko¹, A.S. Kucherenko¹, M.A. Karpuschenko²

¹Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Bld. 1, 45 Lunacharskogo Prospekt 194291, Saint Petersburg, Russia;

²Medi Prof; Lit. A, 47 Dunajskij Prospekt 192288, Saint Petersburg, Russia

Contacts: Alexander Alexandrovich Boyko boyko_alex@inbox.ru

Introduction. The effectiveness of surgical treatment of parotid gland tumors is determined by the frequency of local relapse and functional and aesthetic results, which are determined not only by the anatomical and functional safety of the facial nerve. It is also very important to level aesthetic deformities of the parotid region and reduce the severity of Frey's syndrome.

Aim. To retrospectively analyze the use of dermal fat grafts to correct defects during operations on the parotid glands.

Materials and methods. Our study included 7 patients (2 men and 5 women) who were treated at the Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary named after L.D. Roman from 2021 to 2022. The average age of the patients was 49.7 years (42–64 years), the average follow-up period was 20.4 months (19–22 months). All patients underwent total/subtotal resection of the parotid gland; we used an abdominal dermal fat graft to close the defect. Histological examination of the surgical material revealed a pleomorphic adenoma of the parotid gland in 5 cases; in 2 cases, a malignant tumor (adenocystic carcinoma and basal cell carcinoma of the salivary glands), which required adjuvant radiation therapy in radical doses. To assess aesthetic and functional results in the recipient and donor areas, we developed and used a questionnaire.

Results. 6–8 months after the end of treatment, 5 patients completed questionnaires. 4 people indicated complete symmetry of the face, one patient indicated an average depression. 3 patients did not note any pain in the parotid area, 2 patients had minor discomfort that did not cause any problems. Only one respondent noted redness of the face when eating, which did not cause him any problems; the rest of the survey participants did not find these changes. None of the survey participants noted the appearance of sweat on their face when eating.

Conclusion. The use of dermal fat grafts can improve the aesthetic and functional results of treatment in patients undergoing operations on the parotid glands. This technique is quite easy to use and does not significantly increase the time of surgical intervention. A derma-fat graft does not make it difficult to monitor disease relapses.

Keywords: fat graft, Frey's syndrome, parotid glands, operations on the parotid glands.

For citation: Boyko A.A., Karpenko A.V., Sibgatullin R.R. et al. The use of derma-fat grafts to eliminate defects during operations on the parotid glands. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):19–26. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-19-26>

Введение

Эффективность хирургического лечения опухолей околоушной железы определяется частотой развития локального рецидива и функциональными и эстетическими результатами, которые обуславливаются не только анатомической и функциональной сохранностью лицевого нерва. Также очень важны нивелирование эстетической деформации околоушной области (рис. 1) и снижение выраженности синдрома Фрея. Для этого используются различные методики: мышечно-апоневротический лоскут (SMAS), жировой графт, липофилинг, лоскут височно-теменной фасции или грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, а также различные их комбинации.

Цель исследования — анализ применения жирового графта для минимизации косметического дефекта околоушной области и профилактики синдрома Фрея после операций на околоушной слюнной железе.

Материалы и методы

В исследование включены 7 пациентов (2 мужчины и 5 женщин), проходивших лечение в Ленинградском областном клиническом онкологическом диспансере им. Л.Д. Романа с 2021 по 2022 г. Средний возраст больных составил 49,7 года (42–64 года), средний срок наблюдения — 20,4 мес (19–22 мес). Всем пациентам выполнены тотальные/субтотальные резекции околоушной железы.

Для удаления опухоли во всех случаях использовался стандартный разрез по Blair (Ковтуновичу). При-



Рис. 1. Внешний вид пациента, не входившего в исследование, после операции (в полупрофиль). В процессе хирургического вмешательства дополнительный пластический материал для устранения дефекта не использовался. Отчетливо виден вогнутый дефект

Fig. 1. Appearance of a patient who was not included in the study after surgery (in a semi-profile). During the surgical procedure, no additional plastic material was used to correct the defect. The concave defect is clearly visible



Рис. 2. Забор жирового графта: а – деэпидермизация графта; б – деэпидермизированный графт; в, г – выкроенный жировой графт

Fig. 2. Fat graft sampling: а – deep idermalization of the graft; б – deep idermized graft; в, г – cut-out fat graft

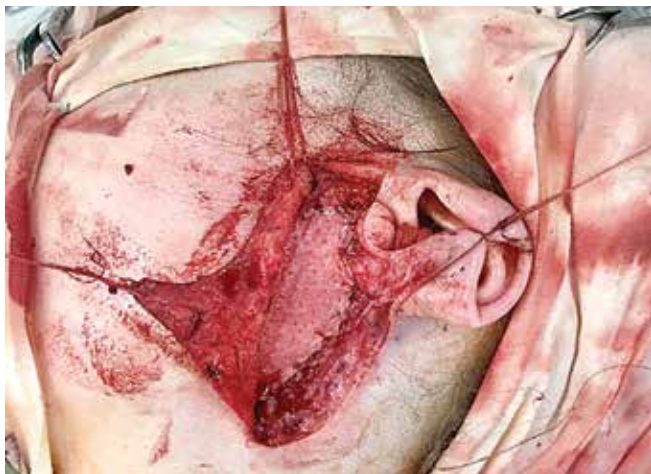


Рис. 3. Фиксация жирового графта

Fig. 3. Fat graft fixation

менялись бинокулярные лупы с 2,5-кратным увеличением. Визуализация лицевого нерва проводилась от ствола без использования нейромониторинга. Во всех случаях для устранения дефицита тканей и предотвращения синдрома Фрея применяли абдоминальный жировой графт с гиперкоррекцией около 30 %. На рис. 2 представлены деэпидермизация и забор жирового графта с передней брюшной стенки.

После удаления опухоли околоушной железы проводили перенос жирового графта в область послеоперационного дефекта и фиксировали его рассасывающейся нитью викрил 4/0 (рис. 3). Во всех случаях выполнялось активное дренирование послеоперационной раны околоушной области.

Жировой графт используется не только для замещения утраченного объема тканей, но и для предотвращения синдрома Фрея (рис. 4).

Для оценки эстетических и функциональных результатов в реципиентной и донорских областях мы разработали опросник, представленный ниже.

Опросник для оценки эстетических и функциональных результатов лечения при операциях на околоушной железе

ФИО _____
 Диагноз _____
 Дата операции _____
 Вид операции _____
 Дата заполнения _____

- Область операции (лицо). Контуры лица:
 - симметричны;
 - среднее углубление;
 - заметное углубление;
 - немного увеличены (гиперкоррекция);
 - заметно увеличены (гиперкоррекция).
- Боли в месте операции при приеме пищи:
 - абсолютно нет;
 - да, но не вызывает каких-либо проблем;
 - да, иногда вызывает проблемы;
 - да, постоянно вызывает проблемы.
- Покраснение лица при приеме пищи:
 - абсолютно нет;
 - да, но не вызывает каких-либо проблем;
 - да, иногда вызывает проблемы;
 - да, постоянно вызывает проблемы.
- Появление пота при приеме пищи:
 - абсолютно нет;
 - да, но не вызывает каких-либо проблем;
 - да, иногда вызывает проблемы;
 - да, постоянно вызывает проблемы.
- Удовлетворение эстетическими результатами в донорской области (живота):
 - очень удовлетворен (а);
 - удовлетворен (а);
 - не удовлетворен (а);
 - очень не удовлетворен (а).
- Дискомфорт в донорской области (живота):
 - абсолютно нет;
 - да, но не вызывает каких-либо проблем;
 - да, иногда вызывает проблемы;
 - да, постоянно вызывает проблемы.

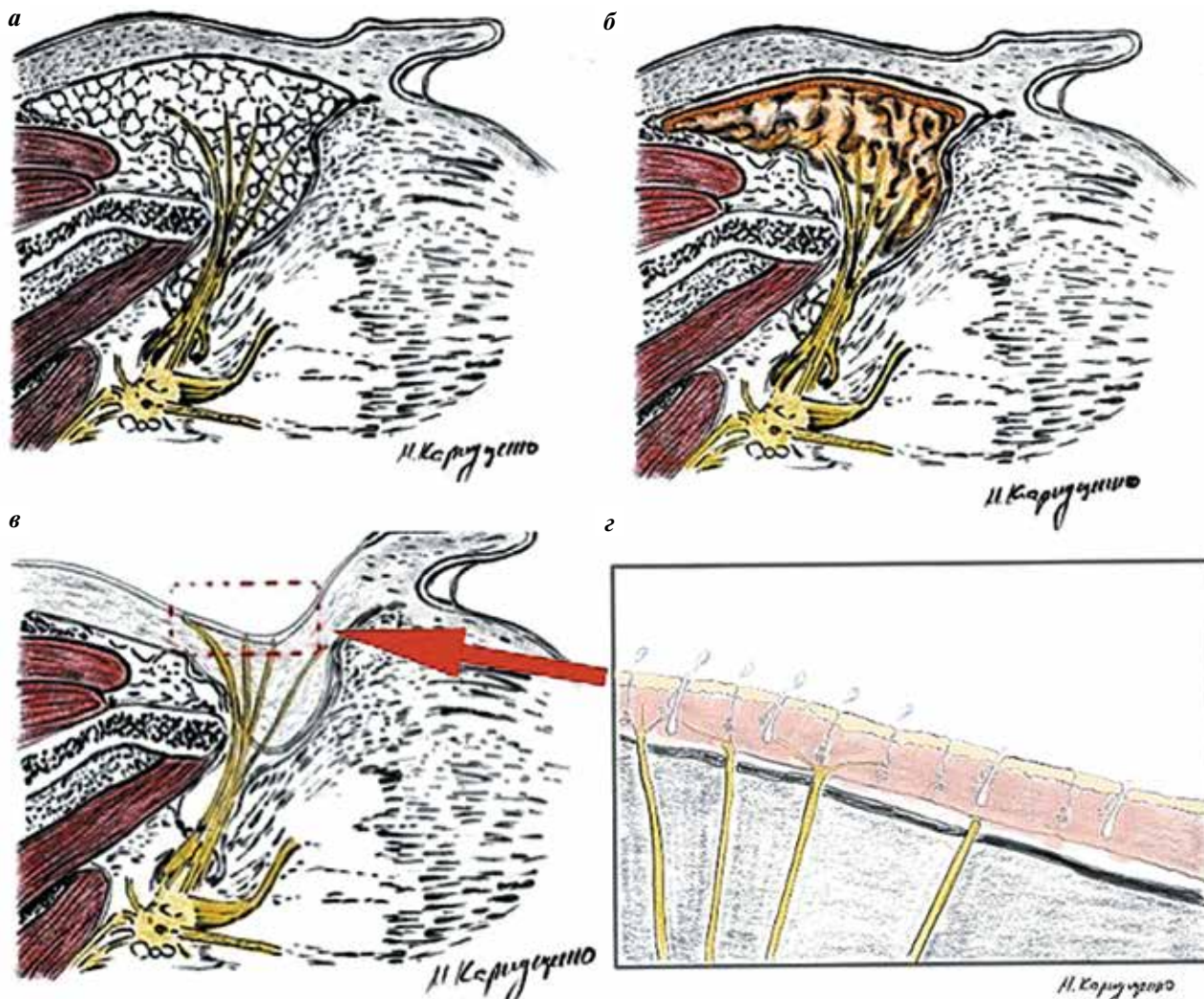


Рис. 4. Схема операции: а – нормальная анатомическая структура околоушной железы; б – имплантированный жировой графт; в – прорастание нервных волокон в кожу после удаления опухоли; г – гистологическая структура прорастания нервов в кожу с формированием синдрома Фрея

Fig. 4. Operation diagram: a – normal anatomical structure of the parotid gland; б – implanted fat graft; в – germination of nerve fibers into the skin after tumor removal; г – histological structure of nerve germination into the skin with the development of Frey's syndrome

Для оценки эстетических результатов проводили фотофиксацию лица до операции и через 6–8 мес после окончания лечения. Она выполнялась в 3 проекциях: в фас, профиль и полупрофиль. Также проводилась фотофиксация донорской области через 6–8 мес после забора лоскута.

Для оценки резорбции жирового графта и онкологического контроля через 6–8 мес выполняли магнитно-резонансную томографию области интереса на аппарате General Electric Signa Explorer с контрастным усилением (препарат гадовист).

В связи с небольшим количеством пациентов статистический анализ не проводился.

Результаты

Всем пациентам выполнены тотальные/субтотальные резекции околоушной железы. Для закрытия де-

фекта использовали абдоминальный жировой графт. При гистологическом исследовании операционного материала в 5 случаях выявлена плеоморфная аденома околоушной железы, в 2 – злокачественная опухоль (аденокистозная и базальноклеточная карциномы слюнных желез), что потребовало проведения адъювантной лучевой терапии в радикальных дозах. Средний размер опухолевого узла составил 3,5 см (от 1,0 см до 5,5 см).

Через 6–8 мес после окончания лечения 5 пациентов заполнили опросник для оценки эстетических и функциональных результатов лечения при операциях на околоушной железе. Полная симметричность лица отмечалась у 4 больных, среднее углубление – у 1. Пациент, указавший на среднее углубление в зоне оперативного вмешательства, прошел курс адъювантной терапии по радикальной программе, что не могло

не повлиять на состояние жирового графта. У 3 пациентов не было болевых ощущений в околоушной области, у 2 наблюдался незначительный дискомфорт, который не вызывал каких-либо проблем. Только 1 респондент отметил покраснение лица при приеме пищи, которое не вызывало у него проблем, остальные участники анкетирования данных изменений не обнаружили.

Никто из респондентов не отметил появления по-та на лице при приеме пищи.

Три участника опроса были полностью удовлетворены состоянием донорской области и не испытывали никакого дискомфорта в ней. Один пациент удовлетворен эстетическими результатами в донорской области, но отметил, что иногда возникает дискомфорт, который периодически вызывает проблемы. Вид донорской области до и после операции представлен на рис. 5. Один больной был не удовлетворен эстетическими результатами в донорской области, отмечал дискомфорт в ней, который не вызывал проблем. Внешний вид пациента до и после операции представлен на рис. 6.

Для оценки резорбции жирового графта и онкологического контроля через 6–8 мес пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию шеи с контрастным усилением (рис. 7).

В послеоперационном периоде отмечены 2 (28,5 %) случая пареза ветви лицевого нерва, который прошел в течение 6 мес после операции. Осложнений в донорской области у пациентов не возникло.

Обсуждение

Первым методику трансплантации свободного жирового графта применил Ф. Нойбер, который в 1893 г. использовал свободную жировую ткань, взятую с верхней конечности, для заполнения дефекта вдавленного шрама на лице после травмы с потерей подлежащей кости и получил хорошие эстетические результаты [1]. Данная методика вызвала оптимизм, однако последующие клинические исследования показали, что наблюдается постепенное уменьшение объема перенесенных



Рис. 5. Донорская область (передняя поверхность брюшной стенки)

Fig. 5. Donor area (anterior surface of the abdominal wall)



Рис. 6. Внешний вид пациента: а — до операции; б — после операции в профиль; в — после операции в полупрофиль

Fig. 6. Patient's appearance: а — before surgery; б — after surgery in profile; в — after surgery in semi-profile

тканей и результаты такой операции трудно предсказать. В связи с этим жировая ткань для эстетических целей стала применяться реже. Начиная с 2000-х годов благодаря изучению и улучшению техники выкраивания жирового графта вновь возник интерес к использованию данной методики. На сегодняшний день она применяется в хирургической онкологии, челюстно-лицевой, нейро- и пластической хирургии [2].

Частота возникновения синдрома Фрея вариабельна и составляет от 2,5 до 90 % [3–9]. Чаще всего данное осложнение возникает у пациентов, перенесших тотальную или субтотальную паротидэктомию [10–12]. Синдром Фрея диагностируется при сборе жалоб и проведении йодно-крахмально теста. У пациентов, перенесших паротидэктомию, положительная йодно-крахмальная

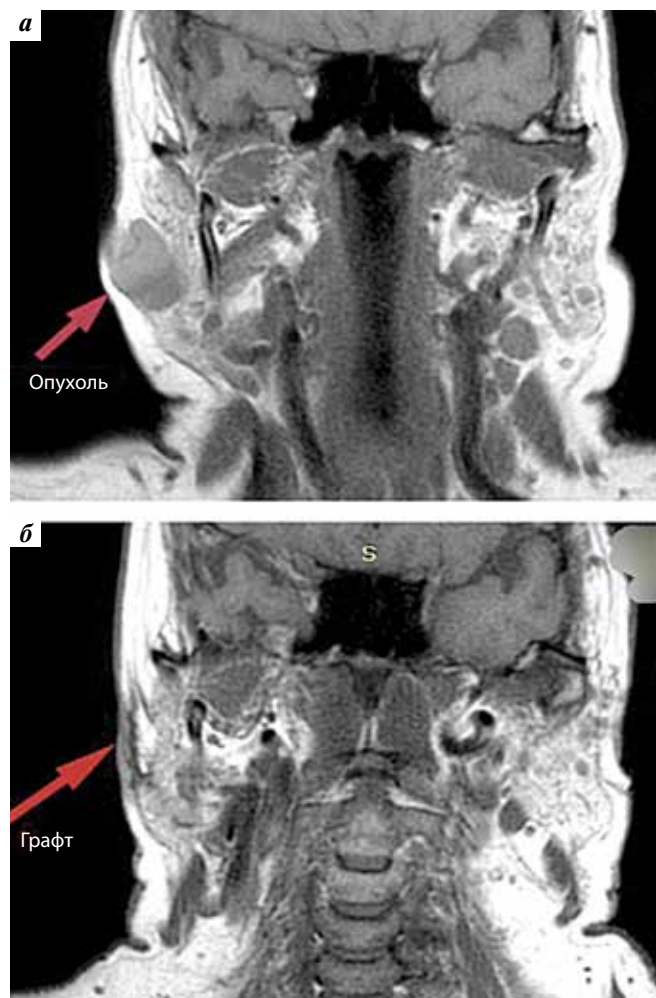


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография шеи с контрастным усилением с визуализацией опухоли и графта: а – до операции; б – после операции

Fig. 7. Magnetic resonance imaging of the neck with contrast enhancement with visualization of the tumor and graft: а – before surgery; б – after surgery

проба отмечена в 62 % случаев [8], а по данным других авторов – до 90 % [13, 14], в то время как клиническое проявление синдрома наблюдается лишь в 23 % случаев в той же группе больных [8]. Эти данные свидетельствуют о высоком субклиническом характере синдрома Фрея. В нашем исследовании клиническое проявление данной патологии наблюдалось у 1 (14,2 %) пациента; йодно-крахмальный тест мы не проводили.

Механизм развития синдрома Фрея связан с патологической регенерацией вегетативной нервной системы, когда парасимпатические волокна ушно-височного нерва переключаются на потовые железы и поверхностные кровеносные сосуды кожи околоушно-жевательной области, иннервация которых в норме осуществляется симпатическими нервными волокнами, но, как исключение, в физиологии симпатической нервной системы они являются холинергическими, т. е.

используют тот же самый нейромедиатор [15, 16]. Некоторые авторы считают, что в основе развития этого синдрома также лежит повреждение большого ушного и лицевого нервов [3] (см. рис. 3).

Механизм приживления жирового графта остается спорным [2]. Согласно одной теории для приживления аутотрансплантата необходимы неоваскуляризация и поддержание жизнеспособной популяции адипоцитов внутри жирового графта [17]. Другая теория предполагает замещение адипоцитов. Согласно ей стволовые клетки, полученные из жировой ткани, могут выживать в условиях ишемии и затем активируются, что способствует последующему восстановлению жировой ткани [18]. Оба названных механизма приживления жирового графта могут сочетаться; в зависимости от особенностей пациента преобладает тот или иной механизм [19].

Существуют 2 классические донорские области для забора жирового графта: передняя поверхность живота и бедро. В нашем исследовании во всех случаях использован лоскут с живота. Исследования R.J. Rohrich и соавт. [20] и Y. Ullmann и соавт. [21] показали отсутствие статистически значимых различий в выборе жирового графта в зависимости от применения этих донорских зон. J.M. Cury и соавт. получили хорошие функциональные и эстетические результаты при комбинации жирового графта и SMAS-лоскута для замещения дефекта [22]. Также следует обратить внимание на сообщение авторов о выкраивании жирового лоскута из параумбиликальной области, что дает неоспоримо лучшие эстетические результаты в донорской области [23].

Использование жирового графта вызывает опасение: в отдаленном послеоперационном периоде он может рассасываться. D.K. Nosan и соавт. [24] сообщили о 9 случаях применения данного графта. Была проведена гиперкоррекция (до 15 %), только у 1 пациента выявлен вогнутый дефект в околоушной области. T. Harada и соавт. [25] описали 7 случаев использования аналогичного графта при сроке наблюдения более 2 лет; вогнутый дефект наблюдался лишь в 1 случае. В исследовании J.J. Conley и A.A. Clairmont [26] в 10 % отмечалось полное рассасывание трансплантата, в 14 % – значительное. Исследование J.M. Cury и соавт. [22] показало статистически достоверное улучшение контуров лица в группе с устранением дефекта жировым графтом ($p = 0,002$) по сравнению с пациентами без реконструкции в данной области. При планировании реконструктивного этапа операции мы проводили гиперкоррекцию (до 30 %); только у 1 больного сформировался вогнутый дефект. По нашему мнению, резорбция трансплантата в данном случае произошла из-за перенесенной адъювантной лучевой терапии, что, безусловно, влияет на трансплантат.

Наиболее часто встречаемыми осложнениями в донорской области являются гематомы и расхождение швов (до 10 % случаев) [2, 23, 27]. У пациентов, включенных в наше исследование, не наблюдались гематомы, кровотечения, гнойно-воспалительные изменения ни в донорской, ни в реципиентной области. В 2 (28,5 %) случаях отмечен парез ветви лицевого нерва, который прошел в течение 6 мес после операции. Столь высокая встречаемость данного осложнения может быть связана с тем, что пластика жировым графтом требовалась пациентам с большим распространением опухолевого процесса.

При наличии пластического этапа предполагается увеличение времени хирургического вмешательства. В то же время при использовании в качестве донорской области передней брюшной стенки можно добиться уменьшения времени операции, если одновременно включить в работу 2 операционные бригады. В таком случае для забора донорского материала нет необходимости в опытном хирурге, что позволит сократить продолжительность хирургического вмешательства. Прак-

тически предстоит удалить только опухоль околоушной области.

Существует мнение, что использование жирового графта затрудняет послеоперационную диагностику рецидивов у пациентов со злокачественными опухолями, и он не должен использоваться у больных с подозрением на злокачественный процесс [22]. Мы разделяем противоположное мнение и считаем, что применение этого трансплантата не затрудняет динамическое наблюдение, поскольку визуально его легко отличить от рецидива заболевания при магнитно-резонансной томографии [2].

Заключение

Использование жировых графтов позволяет улучшить эстетические и функциональные результаты лечения при операциях на околоушных железах. Данная методика довольно проста в применении и не увеличивает значительно время хирургического вмешательства. Жировой графт не затрудняет отслеживание рецидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neuber F. Fat transplantation. Chir Kongr Verhandl Dsch Gesellch Chir 1893;22:66. (In German).
2. Wang K.-Y., Yang Z., Wang W.-L. et al. Autologous free fat graft for repair of concave deformity after total parotidectomy. J Craniofac Surg 2019;30(3):834–7. DOI: 10.1097/SCS.00000000000005178
3. Солнцев А.М., Колесов В.С., Колесов Н.А. Заболевания слюнных желез. Киев, 1991. 312 с.
4. Solntsev A.M., Kolesov V.S., Kolesova N.A. Diseases of the salivary glands. Kiyev, 1991. 312 p. (In Russ.).
5. Debets J.M., Munting J.D. Parotidectomy for parotid tumours: 19-year experience from The Netherlands. Br J Surg 1992;79(11):1159–61. DOI: 10.1002/bjs.1800791116
6. Satko I., Stanko P., Longauerova I. Salivary gland tumours treated in the stomatological clinics in Bratislava. J Craniomaxillofac Surg 2000;28(1):56–61. DOI: 10.1054/jcms.1999.0092
7. Freedberg A., Shaw R., McManus J. The auriculotemporal syndrome. A clinical and pharmacologic study. J Clin Invest 1948;27(5):669–76. DOI: 10.1172/JCI102015
8. Drummond P.D. Mechanisms of gustatory flushing in Frey's syndrome. Clin Auton Res 2002;12(3):144–6. DOI: 10.1007/s10286-002-0042-x
9. Neumann A., Rosenberger D., Vorsprach O. et al. The incidence of Frey syndrome following parotidectomy: results of a survey and follow-up. HNO 2011;59(2):173–8. DOI: 10.1007/s00106-010-2223-6
10. Ластовка А.С. Профилактика развития синдрома Фрея при удалении доброкачественных опухолей околоушной железы. Современная стоматология 2018;2:76–8.
11. Lastovka A.S. Prevention of the development of Frey syndrome during the removal of benign tumors of the parotid gland. Modern Dentistry 2018;2:76–8. (In Russ.).
12. Al-Naqeeb N.I., Dashti H., al-Muhanna A.H., Behbehani A. Parotid gland tumours: a 15-year experience. J Roy Coll Surg Edinb 1992;37(2):89–93.
13. Emodi O., El-Naaj I.A., Gordin A. et al. Superficial parotidectomy versus retrograde partial superficial parotidectomy in treating benign salivary gland tumour-pleomorphic adenoma. J Craniomaxillofac Surg 2006;34(S1):39–40. DOI: 10.1016/j.joms.2009.09.075
14. Papadogeorgakis N., Skouteris C.A., Mylonas A.I., Angelopoulos A.P. Superficial parotidectomy: technical modifications based on tumour characteristics. J Craniomaxillofac Surg 2004;32(6):350–3. DOI: 10.1016/j.jcms.2004.05.004
15. Fee W.E., Tran L.E. Functional outcome after parotidectomy. Laryngoscope 2004;114(2):223–6. DOI: 10.1097/00005537-200402000-00009
16. Dulguerov P., Quinodoz D., Cosendai G. et al. Prevention of Frey's syndrome during parotidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125(8):833–9. DOI: 10.1001/archotol.125.8.833
17. Garcia-Perla A., Muñoz-Ramos M., Infante-Cossio P. et al. Pleomorphic adenoma of the parotid in childhood. J Craniomaxillofac Surg 2002;30(4):242–5. DOI: 10.1054/jcms.2002.0306
18. Meningaud J.P., Bertolus C., Bertr J.C. Parotidectomy: assessment of a surgical technique including facelift incision and SMAS advancement. J Craniomaxillofac Surg 2006;34(1):34–7. DOI: 10.1016/j.jcms.2005.08.007
19. Peer L.A. Loss of weight and volume in human fat grafts with postulation of a "Cell Survival Theory". Plast Reconstr Surg 1950;5:217–30.
20. Yoshimura K., Eto H., Kato H. et al. In vivo manipulation of stem cells for adipose tissue repair/reconstruction. Regen Med 2011;6(Suppl. 6):33–41. DOI: 10.2217/rme.11.62
21. Pu L.L. Mechanisms of fat graft survival. Ann Plast Surg 2016;77(Suppl. 1):S84. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000730
22. Rohrich R.J., Sorokin E.S., Brown S.A. In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. Plast Reconstr Surg 2004;113(1):391–5. DOI: 10.1097/01.PRS.0000097293.56504.00
23. Ullmann Y., Hyams M., Ramon Y. et al. Enhancing the survival of aspirated human fat injected into nude mice. Plast Reconstr Surg 1998;101(7):1940–4. DOI: 10.1097/00006534-199806000-00026

22. Curry J.M., Fisher K.W., Heffelfinger R.N. et al. Superficial musculoaponeurotic system elevation and fat graft reconstruction after superficial parotidectomy. *Laryngoscope* 2008;118(2):210–5. DOI: 10.1097/MLG.0b013e3181581f94
23. Conger B.T., Gourin C.G. Free abdominal fat transfer for reconstruction of the total parotidectomy defect. *Laryngoscope* 2008;118(7):1186–90. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31816dd2e9
24. Nosan D.K., Ochi J.W., Davidson T.W. Preservation of facial contour during parotidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104(3):293. DOI: 10.1177/019459989110400302
25. Harada T., Inoue T., Harashina R. et al. Dermisfat graft after parotidectomy to prevent Frey's syndrome and the concave deformity. *Ann Plast Surg* 1993;31(5):450–2. DOI: 10.1097/0000637-199311000-00012
26. Conley J.J., Clairmont A.A. Dermal-fat-fascia grafts. *Otolaryngol* 1978;86(4 Pt. 1):641–9. DOI: 10.1177/01945998780860s420
27. Loyo M., Gourin C.G. Free abdominal fat transfer (FAT) for partial and total parotidectomy defect reconstruction. *Laryngoscope* 2016;126(12):2694–8. DOI: 10.1002/lary.26025

Вклад авторов

А.А. Бойко: разработка дизайна исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
А.В. Карпенко: редактирование;
Р.Р. Сибгатуллин, Е.О. Левченко: сбор материала;
О.М. Николаева: анкетирование пациентов;
А.С. Кучеренко, М.А. Карпушенко: подготовка иллюстративного материала.

Authors' contribution

A.A. Boyko: development of research design, data collection and processing, article writing, review of publications on the topic of the article;
A.V. Karpenko: editing;
R.R. Sibgatullin, E.O. Levchenko: collecting material;
O.M. Nikolaeva: patient survey;
A.S. Kucherenko, M.A. Karpuschenko: preparation of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID authors

А.А. Бойко / A.A. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1400-7775>
А.В. Карпенко / A.V. Karpenko: <https://orcid.org/0000-0002-4756-1310>
Р.Р. Сибгатуллин / R.R. Sibgatullin: <https://orcid.org/0000-0003-3219-4420>
Е.О. Левченко / E.O. Levchenko: <https://orcid.org/0009-0003-6817-7427>
А.С. Кучеренко / A.S. Kucherenko: <https://orcid.org/0000-0002-5861-190X>
М.А. Карпушенко / M.A. Karpuschenko: <https://orcid.org/0009-0009-4117-2195>

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 локальным этическим комитетом Ленинградской областной клинической больницы.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Leningrad Regional Clinical Hospital.
All patients gave written informed consent to participate in the study and to the publication of their data.

Статья поступила: 13.12.2023. Принята к публикации: 14.01.2024.

Article submitted: 13.12.2023. Accepted for publication: 14.01.2024.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-27-36>

Ultrasound diagnostics: assessment of tumor thickness and depth of invasion in squamous cell carcinoma of the oral cavity

G.F. Allakhverdieva¹, E.L. Dronova², T.Yu. Danzanova², A.F. Bacev¹, M.B. Pak¹, F.Sh. Kamolova³

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; Bld. 6, 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

Contacts: Goncha Faridovna Allakhverdieva goncha06@rambler.ru

Introduction. Squamous cell carcinoma is the most common oral tumor. The head and neck area is a functionally and socially significant area of the human body. Underestimation of the extent of oral tumors during surgery leads to the need for additional treatment methods, which worsens the quality of life of patients. The depth of invasion of squamous cell carcinoma of the tongue has great prognostic significance. The revision of T category of the Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) classification of the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) prompted the search for additional diagnostic methods that most accurately determine the depth of invasion of an oral tumor and, accordingly, preoperative clinical staging.

Aim. to evaluate the capabilities of ultrasound using various approaches in determining the depth of invasion of squamous cell carcinoma of the oral cavity and to compare the results obtained with data obtained by the use of other diagnostic methods.

Materials and methods. In our research, ultrasonography was performed on 193 patients with primary malignant tumors of the mobile part of the tongue, floor of the oral cavity and tumors of rare locations (mucous membranes of the lip, cheek, alveolar processes). The age of the patients ranged from 15 to 85 years. In all patients, tumors were squamous cell carcinoma. Ultrasound was performed using submandibular, intraoral and transbuccal approaches. Ultrasonic data were compared with the results of pathomorphological examination, as well as of X-ray computed tomography and of magnetic resonance imaging with contrast.

Results. A statistically significantly high correlation was obtained for all ultrasound approaches (submandibular, intraoral and transbuccal) with the depth of invasion of the oral tumor determined pathomorphologically ($r = 0.78$; $r = 0.89$; $r = 0.93$; $p < 0.001$).

Ultrasound using all approaches shows statistically significantly better results in determining the thickness of tumors of the tongue and mouth floor in comparison with X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging ($p < 0.001$). All diagnostic methods are characterized by an overestimation of the tumor invasion depth (overdiagnosis) as compared with pathomorphological examination. For exophytic tumors and oral cavity tumors of mixed growth with an exophytic component, the depth of invasion was less than the tumor thickness.

Conclusion. Ultrasound is an accessible, easily reproducible, radiation-free method, the resolution of which makes it possible to accurately determine not only the depth of invasion of oral tumors, but also the distance from the tumor to the midline of the tongue, that represents an important information when choosing the extent of surgical intervention.

Keywords: depth of invasion, tumor thickness, intraoral ultrasound, ultrasonography, squamous cell carcinoma of the oral cavity

For citation: Allakhverdieva G.F., Dronova E.L., Danzanova T.Yu. et al. Ultrasound diagnostics: assessment of tumor thickness and depth of invasion in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head and Neck Tumors 2023;13(4):27–36. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-27-36>.

Ультразвуковая диагностика: оценка толщины опухоли и глубины инвазии при плоскоклеточном раке полости рта

Г.Ф. Алахвердиева¹, Е.Л. Дронова², Т.Ю. Данзанова², А.Ф. Бацев¹, М.Б. Пак¹, Ф.Ш. Камолова³

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6

Контакты: Гонча Фаридовна Аллахвердиева goncha06@rambler.ru

Введение. Плоскоклеточный рак является самой распространенной опухолью полости рта. Область головы и шеи представляет собой функционально и социально значимую зону человеческого организма. Недооценка распространенности опухоли полости рта во время хирургического вмешательства ведет к необходимости применения дополнительных методов лечения, что ухудшает качество жизни пациентов. Глубина инвазии плоскоклеточного рака языка имеет большое прогностическое значение. Пересмотр категории T классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) послужил поводом для поиска дополнительных методов диагностики, наиболее точно определяющих глубину инвазии опухоли полости рта и, соответственно, дооперационное клиническое стадирование.

Цель исследования – оценить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) с применением различных доступов в определении глубины инвазии плоскоклеточного рака полости рта, сравнить полученные результаты с данными других методов диагностики.

Материалы и методы. В нашей работе УЗИ проведено 193 пациентам с первичными злокачественными образованиями подвижной части языка, дна полости рта и опухолями редких локализаций (слизистой губы, щеки, альвеолярных отростков). Возраст больных варьировал от 15 до 85 лет. У всех пациентов опухоли были представлены плоскоклеточным раком. Ультразвуковое исследование выполнялось с применением подчелюстного, трансорального и трансбуккального доступов. Данные УЗИ сравнивали с результатами патоморфологического исследования, а также рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

Результаты. Получена достоверно высокая корреляция всех доступов УЗИ (подчелюстного, трансорального и трансбуккального) с глубиной инвазии опухоли полости рта, определенной патоморфологически ($r = 0,78$; $r = 0,89$; $r = 0,93$; $p < 0,001$).

Ультразвуковое исследование с использованием всех доступов показывает статистически значимо лучшие результаты при определении толщины опухолей языка и дна полости рта по сравнению с рентгеновской компьютерной томографией и магнитно-резонансной томографией ($p < 0,001$). Для всех диагностических методов характерно завышение оценки глубины инвазии опухоли (гипердиагностика) по сравнению с патоморфологическим исследованием. Для экзофитных опухолей и образований полости рта смешанного роста с экзофитным компонентом глубина инвазии оказалась меньше толщины опухоли.

Заключение. Ультразвуковое исследование является доступным, легко воспроизводимым, не несущим лучевой нагрузки методом, разрешающая способность которого позволяет с высокой точностью определять не только глубину инвазии опухолей полости рта, но и расстояния от новообразования до средней линии языка, что является важной информацией при выборе объема хирургического вмешательства.

Ключевые слова: глубина инвазии, толщина опухоли, трансоральное ультразвуковое исследование, плоскоклеточный рак полости рта

Для цитирования: Аллахвердиева Г.Ф., Дронова Е.Л., Данзанова Т.Ю. и др. Ультразвуковая диагностика: оценка толщины опухоли и глубины инвазии при плоскоклеточном раке полости рта. Опухоли головы и шеи 2023;13(4): 27–36. (На англ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-27-36>

Introduction

Cancer of the oral cavity and tongue is an endemic disease. The highest incidence rates have been reported in South Asian countries due to the use of betel quid, chewing tobacco and smoking [1, 2].

The incidence of oral cancer is increasing every year, especially in young people, particularly young women [3]. Squamous cell carcinoma is the most common type of oral tumor [3, 4]. The reason for its growth remain a matter of debate. The role of human papillomavirus in the occurrence of squamous cell carcinoma of the oral cavity and tongue is not completely clear since there are not very many studies to confirm this theory and their results often indicate

that the presence of human papillomavirus is not associated with development of this pathology [5].

Surgical removal of the primary tumor with or without cervical lymph node dissection has long been considered the best approach to treating squamous cell carcinoma of the oral cavity and tongue. The invasive nature of squamous cell carcinoma makes it difficult to determine tumor boundaries and, in practice, undesirable consequences of close or positive resection margins are quite common [6, 7]. The non-ablative surgical intervention creates the need for additional treatment, in particular radiation therapy, which worsens the quality of life of patients.

Metastasis to cervical lymph nodes (LN) determines clinical staging, affects the prognosis of the disease, and depends on the depth of tumor invasion in patients with oral cancer. Occult lymph node metastases are present in 23.9–26.4 % of cases of oral cancer of clinical stages II and III and depend on depth of invasion of the primary tumor, determining the prognosis of the disease [8, 9].

Tumor thickness (TT) and depth of invasion (DOI), determined using ultrasound (US) with or without fine needle aspiration biopsy (FNA), are important indicators for predicting the risk of metastases and locoregional relapse [10–12]. The depth of invasion of squamous cell carcinoma of the tongue has great prognostic significance. This fact led to the revision of the T category in the Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) classification of the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) [13, 14].

The interchangeable use of terms “tumor thickness” and “depth of invasion” is incorrect. The term “tumor thickness” is defined as the distance from its surface to the deepest level of invasion and is usually used in preoperative imaging, while the term “depth of invasion” refers to the distance from the surface of the mucosa or basement membrane to the deepest level of invasion, and this parameter, in fact, is a histopathomorphological result [15].

T.J. Nulent et al. have analyzed studies using intraoral US (IOUS) to measure oral TT during period of 1997–2016 and found a significant correlation between IOUS and histopathomorphological methods [16].

Since the appearance of TNM 8th edition, there has been great interest in the preoperative assessment of tumor DOI, in the search for optimal diagnostic methods for tumor determination, and, in general, in the clinical staging of squamous cell carcinoma of the tongue.

Aim. to evaluate the capabilities of US using various approaches in determining of depth of invasion of squamous cell carcinoma of the oral cavity and to compare results obtained with data obtained by the use of other diagnostic methods.

Materials and methods

In our work, the US was performed in 193 patients with primary malignant tumors of the mobile part of the tongue (144 (74.6 %) cases), floor of the oral cavity (32 (16.6 %) cases) and tumors of rare locations (17 (8.8 %) cases: tumor in the alveolar processes ($n = 5$), cheek ($n = 6$), lip ($n = 3$)) (table 1).

The age of the patients ranged from 15 to 85 years. The ratio of men to women was 1.4 : 1. Histological verification of the diagnosis was carried out in all the cases. Among patients with lesions of floor of the oral cavity, there were statistically significantly more men.

In all 193 patients, tumors were squamous cell carcinoma. Well-differentiated squamous cell carcinoma with signs of keratinization accounted for 76 (39.4 %) of 193 cases, moderately differentiated – 103 (53.4 %), and poorly differentiated – 14 (7.2 %).

The distribution of patients depending on the clinical stage and T-stage of the disease is presented in tables 2 and 3. Patients in the general group were distributed fairly evenly across stages, while the TT more often met the T3 criterion for all tumor locations. In rare tumors, stage T4 disease was diagnosed statistically significantly more often ($p = 0.008$ as compared with tumors of the tongue; $p = 0.041$ as compared with tumors of floor of the oral cavity).

All 193 patients with tumors of the tongue, floor of the oral cavity, and tumors of rare locations underwent 152 (78.8 %) IOUS, 106 (54.9 %) US from the submandibular approach, and 36 (18.7 %) – US from the transbuccal approach (table 4).

During US, the TT was measured using different approaches and different sensors and techniques.

Tumor thickness was compared with pathomorphological findings. The measurement error accepted as the condition under which the coincidences between pathomorphological and US was considered as correct was ± 15 %. The percentage error was calculated as the percentage difference between pathomorphological and ultrasonic measurements (the histological value was taken as 100 %; the module of the percentage error was used in the analysis).

All patients underwent surgical treatment to one extent or another. The US results were compared with pathomorphological examination data.

Ultrasound was performed with Acuson S-2000 device (Siemens, Germany) using a standard linear US probe (transducer) 9L4 (frequency range 4–9 MHz) and an intraoperative high-frequency probe (transducer) 14L5SP (frequency range 5–14 MHz), as well as with Philips device EPIQ 7 with standard linear transducer eL 18-4 (frequency range 4–18 MHz) using submandibular, transbuccal and intraoral approaches.

During the IOUS to determine the tumor thickness (TT), the probe was installed on the back of the tongue, the tumor was visualized and its thickness was measured from the lateral surface of the tongue (a typical tumor location) to the deepest tumor part in the thickness of the tongue

Table 1. Distribution of patients with oral tumors depending on age and tumor location ($n = 193$)

Tumor location	Number of patients, abs. (%)	
	Men	Women
Tongue ($n = 144$)	81 (56.3)*	63 (43.7)
Floor of the oral cavity ($n = 32$)	24 (75.0)	8 (25.0)
Rare tumors ($n = 17$)	7 (41.2)*	10 (58.8)
Total ($n = 193$)	112 (58.0)	81 (42.0)

*Statistically significant differences as compared with tumors of floor of the oral cavity ($p < 0.05$).

Table 2. Distribution of patients with oral tumors depending on the stage of the disease and tumor location ($n = 193$), abs. (%)

Stage	Tumor of the tongue ($n=144$)	Tumors of floor of the oral cavity ($n=32$)	Rare tumors ($n=17$)	Total ($n=193$)
I	45 (31.2)	3 (9.4)*	2 (11.8)	50 (25.9)
II	39 (27.1)	10 (31.2)	2 (11.8)	51 (26.4)
III	21 (14.6)	11 (34.4)*	7 (41.2)*	39 (20.2)
IV	39 (27.1)	8 (25.0)	6 (35.2)	53 (27.5)

*Statistically significant differences as compared with tongue tumors ($p < 0.05$).

Table 3. Distribution of patients with oral tumors depending on the T-stage of the Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) classification and tumor location ($n = 193$), abs. (%)

T-stage	Tumors of the tongue ($n=144$)	Tumors of floor of the oral cavity ($n=32$)	Rare tumors ($n=17$)	Total ($n=193$)
T1	34 (23.6)	3 (9.4)	2 (11.8)	39 (20.2)
T2	37 (25.7)	9 (28.1)	4 (23.5)	50 (25.9)
T3	64 (44.4)	18 (56.2)	6 (35.3)	88 (45.6)
T4	9 (6.3)	2 (6.3)	5 (29.4)*†	16 (8.3)

*Statistically significant differences as compared with tongue tumors ($p < 0.05$).

†Statistically significant differences as compared with tumors of floor of the oral cavity ($p < 0.05$).

Table 4. Distribution of patients depending on ultrasound (US) access type and tumor location, abs. (%)

US access	Tumors of the tongue ($n=144$)	Tumors of floor of the oral cavity ($n=32$)	Rare tumors ($n=17$)	Total ($n=193$)
Intraoral	132 (91.7)	18 (56.3)	2 (11.8)	152 (78.8)
Submandibular	74 (51.4)	29 (90.6)	3 (17.6)	106 (54.9)
Transbuccal	20 (13.9)	—	16 (94.1)	36 (18.7)

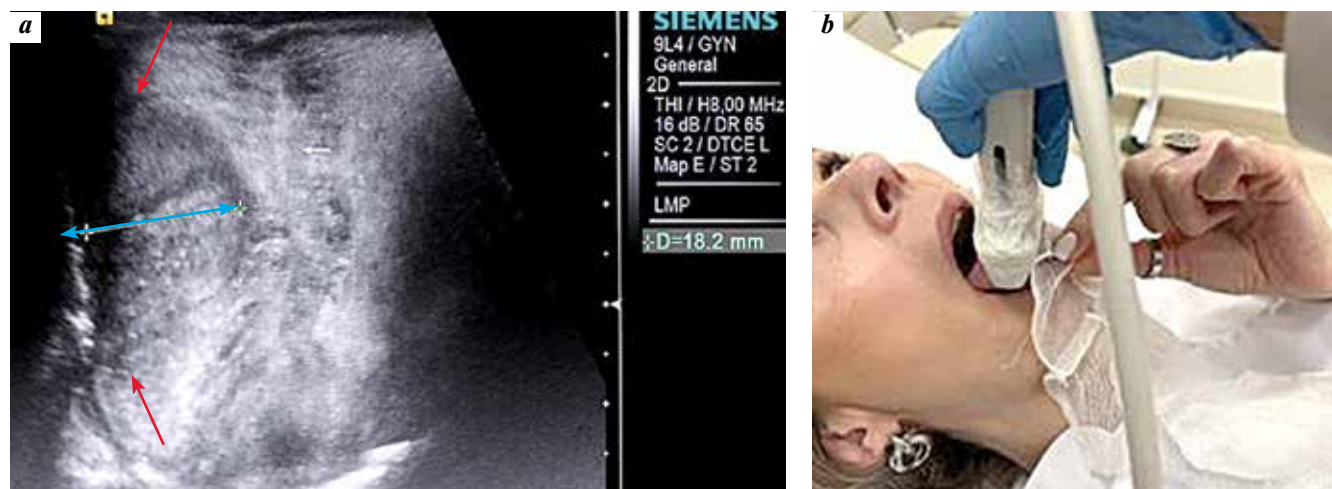


Fig. 1. Intraoral ultrasonography of the tongue (transverse scanning): a — echogram of moderately differentiated squamous cell carcinoma of the right lateral surface of the tongue (indicated by red arrows), tumor thickness 18.2 mm (indicated by blue arrow), T3 (TNM) b — transverse scanning using a linear probe in the frequency range 4–9 MHz, intraoral access

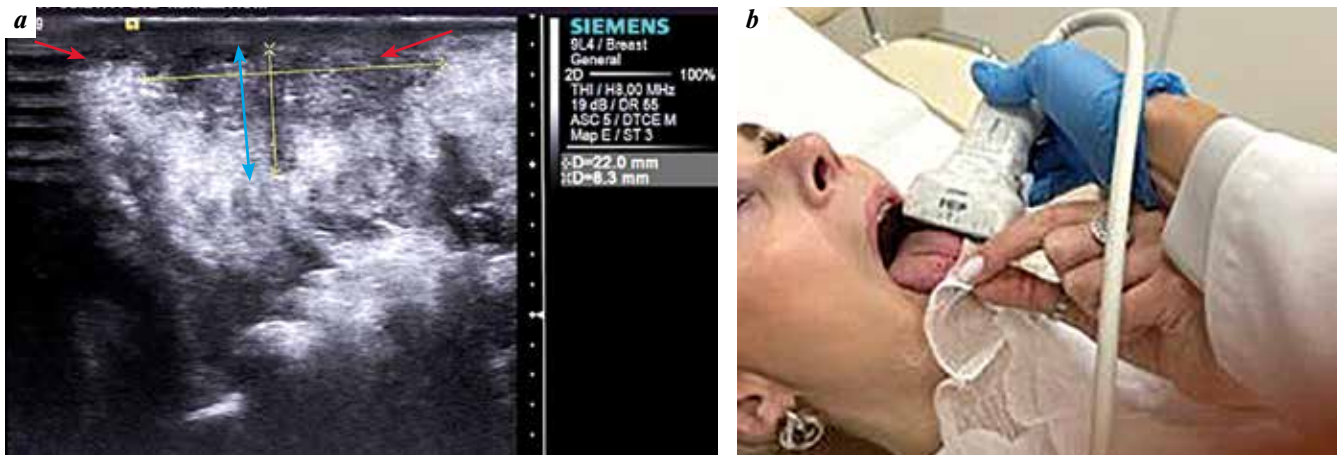


Fig. 2. Intraoral ultrasonography of the tongue (longitudinal scanning): *a* – echogram of moderately differentiated squamous cell carcinoma of the lateral surface of the tongue (indicated by red arrows), tumor thickness 8.3 mm (indicated by blue arrow), T2 (TNM); *b* – longitudinal scanning with linear probe in the frequency range 4–9 MHz



Fig. 3. Transbuccal ultrasound (US): *a* – US-tomogram of the tongue lateral surface, moderately differentiated squamous cell carcinoma of the lateral surface of the tongue (indicated by a red arrow), tumor thickness is 6.3 mm (indicated by a blue arrow), T2 (TNM); *b* – scanning with linear probe (frequency range 4–9 MHz)

muscle (fig. 1). For longitudinal scanning, the probe was placed directly on the surface of the tumor (fig. 2).

For transbuccal access, the probe was installed transcutaneously on the cheek area. The patient brought his tongue to the probe from the inner cheek surface thus achieving its visualization through the cheek tissue (fig. 3). In some cases, when the patient could not reach the inner cheek surface with his tongue due to the extent of the tumor process, water was used: the patient kept water in his mouth during the entire study to create an acoustic window and for better tumor visualization. This technique was developed and applied in our clinic. In some cases, this was the only possible way to visualize a tongue tumor in patients with severe pain and trismus.

In 37 patients, US results were compared with X-ray computed tomography (X-ray CT) data, and in 49 patients – with magnetic resonance imaging (MRI) data. X-ray CT was performed with spiral computed tomographs Somatom

Emotion 6 and Sensation 4 (Siemens, Germany). The non-ionic radiopaque agent Omnipaque (300 or 350 mg/ml) (Nycomed) was used as a contrast agent, which was injected into the cubital vein using a Medrad automatic injector in a volume of 70–100 ml. For spiral computed tomography (SCT), the scanning step was 5 mm.

Magnetic resonance imaging of the neck was performed using Magnetom Harmony (Siemens, Germany) with magnetic field voltage of 1.0 T, Avanto and Espree (Siemens, Germany) with magnetic field voltage of 1.5 T. The Omniscan (Nycomed) was used as a contrast agent. The contrast agent was injected into the cubital vein manually in an amount of 10–15 ml (depending on the patient's body weight).

X-ray CT and MRI were performed in all cases using intravenous contrast.

Statistical processing of the material was performed using the statistical software package Statistica for Windows v.10.

Quantitative parameters are presented as median, interquartile range and minimum – maximum values. The significance of differences between variables was calculated using the nonparametric Mann–Whitney U test. To compare qualitative parameters, Fisher's exact test and χ^2 test were used. Differences were considered as significant at $p < 0.05$.

Results

The results of comparison of TT measured during pathomorphological examination and using various diagnostic methods, depending on the tumor location, are presented in tables 5–7.

The accuracy of US (the number of matches between US data and pathomorphological examination with an acceptable error of $\pm 15\%$) in determining TT of oral squamous cell carcinoma using various approaches is presented in fig. 4.

For tongue tumors, the median value of the TT deviation between those determined during US and pathomorphological examination was 7.9–10.0 %, the error of IOUS was 9.1 %. For tongue tumors, US with transbuccal approach was the most accurate as compared with US with other approaches (median deviation – 7.9 %), and US with submandibular approach was the least accurate (deviation rate – 10 %).

The intraoral technique has proven itself well for tumors of rare locations, such as the mucous membrane of the alveolar processes, lips, cheeks (the frequency of deviations between US and pathomorphological examination data was up to 7.1 %). For tumors of the floor of the oral cavity, IOUS was less accurate than US with submandibular approach (the error was 10 % versus 8.3 %) (fig. 4). This is probably due to technical difficulties: the lack of geometric congruence between the US probe and the lower jaw, which did not allow

Table 5. Tumor thickness according to pathomorphological examination and ultrasonography with intraoral access (using standard and intraoperative linear probe operating in frequency range of 4–9 and 5–14 MHz depending on tumor location ($n = 152$), median [25–75th percentile]; maximum–minimum value

Tumor location	Tumor thickness, mm		Error, %
	Pathomorphological examination	Ultrasonography with intraoral access	
Tongue tumor ($n = 132$)	10.0 [5.5–15.0]; 1–27	11.0 [6.0–15.5]; 2–27	9.1 [0–13.8]; 0.0–300.0
Floor of the oral cavity ($n = 18$)	12.0 [10.0–15.0]; 2.5–25.0	13.0 [10.0–14.0]; 8.0–25.0	10.0 [8.3–13.3]; 0.0–460.0
Rare tumors ($n = 2$)	14.5 [7.0–22.0]; 7.0–22.0	15.0 [8.0–22.0]; 8.0–22.0	7.1 [0–14.3]; 0.0–14.3

Table 6. Tumor thickness according to pathomorphological examination and ultrasonography with submandibular access using a standard linear probe operating in frequency range of 4–9 MHz, depending on tumor location ($n = 106$), median [25–75th percentile]; maximum–minimum values

Tumor location	Tumor thickness, mm		Error, %
	Pathomorphological examination	Ultrasonography with intraoral access	
Tongue ($n = 74$)	13.0 [9.0–20.0]; 1.0–60.0	14.3 [10.0–20.0]; 0.0–60.0	10.0 [4.0–25.0]; 0.0–200.0
Floor of the oral cavity ($n = 29$)	14.0 [10.0–15.0]; 4.0–25.0	15.0 [12.0–18.0]; 6.0–28.0	8.3 [8.3–13.3]; 0.0–140.0
Rare locations ($n = 3$)	15.0 [15.0–18.0]; 15.0–18.0	14.0 [12.0–21.0]; 12.0–21.0	16.7 [6.7–20.0]; 6.6–20.0

Table 7. Thickness of formations according to pathomorphological examination and ultrasonography with transbuccal access using linear sensor operating in the frequency range 4–9 MHz ($n = 36$), depending on tumor location ($n = 106$), median [25–75th percentile]; maximum–minimum values

Tumor location	Tumor thickness, mm		Error, %
	Pathomorphological examination	Ultrasonography with intraoral access	
Tongue ($n = 20$)	8.0 [5.0–11.0]; 4.0–16.0	10.0 [5.5–13.5]; 4.0–16.0	7.9 [0.0–22.5]; 0.0–180.0
Floor of the oral cavity ($n = 0$)	—	—	—
Rare locations ($n = 16$)	16.5 [7.0–23.5]; 5.0–50.0	14.5 [8.0–20.5]; 6.0–65.0	13.3 [0–26.8]; 0.0–51.4

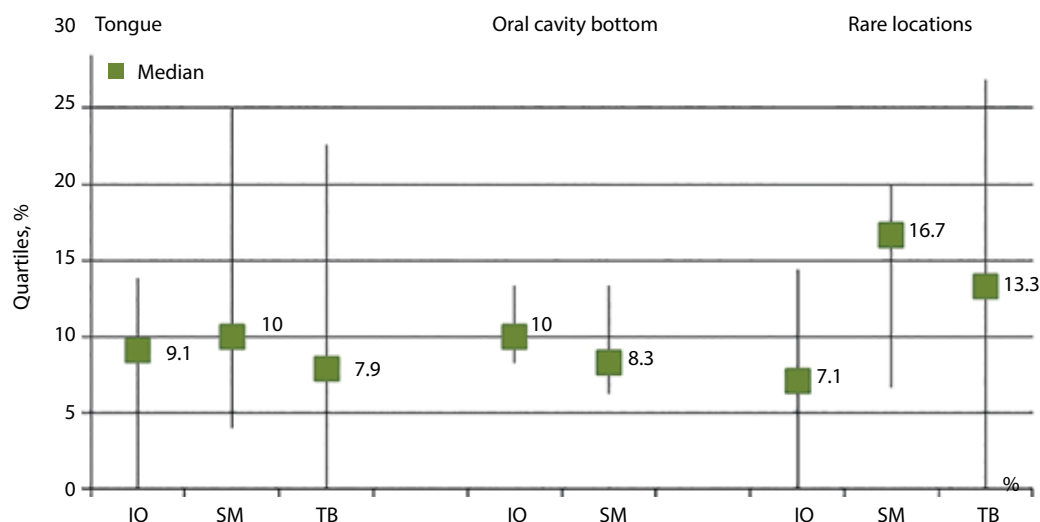


Fig. 4. The magnitude of the deviation in tumor thickness measurements during pathomorphological and ultrasound investigation depending on the approach and location of the tumor, %. IO – intraoral access; SM – submandibular access; TB – transbuccal access

Table 8. Frequency of coincidence for parameters of tumors invasion depth in the oral mucosa of different location according to ultrasound (US) using various approaches and pathomorphological examination (indicated by slash), abs. (%)

US access	Tumors of the tongue (n = 144)	Tumors of floor of the oral cavity (n = 32)	Rare tumors (n = 17)	Total (n = 193)
Intraoral	106/132 (80.3)	14/18 (77.8)	2/2 (100)	122/152 (80.3)
Submandibular	50/74 (=67.6)*	18/29 (62.1)	1/3 (33.3)	69/106 (65.1)*
Transbuccal	14/20 (70.0)	—	8/16 (50.0)	22/36 (61.1)*
Total**	120/144 (83.3)	24/32 (75.0)	9/17 (52.9)***	153/193(79.3)

*Statistically significant differences as compared with the intraoral approach; $p < 0.05$. **Cases when the tumor thickness in at least one approach coincides with the pathomorphological depth of invasion. ***Statistically significant differences compared with tongue tumors; $p < 0.05$.

complete comparison of the surface of the probe and the tumor, especially for small tumors.

The accuracy of US (the number of matches between data from US and pathomorphological studies with an acceptable error of $\pm 15\%$) in evaluation of the TT of oral mucosa tumors when using various approaches is presented in table 8.

When measuring TT using IOUS, the highest frequency of coincidences with this parameter determined histologically (80.3 %) was observed, statistically significantly higher than with US with submandibular (65.1 %; $p = 0.006$) and transbuccal accesses (61.1 %; $p = 0.015$). For tongue tumors, the coincidence rate for IOUS was statistically significantly higher than for US with submandibular approach ($p = 0.041$). When using transbuccal US for tongue cancer, this value was 70 %, and for rare tumors – only 50 %, which is associated with the spread of the tumor to periosteum of the upper and lower jaws and of the inner surface of the alveolar processes. An analysis of the total accuracy of US depending on the tumor location has revealed the best results for tumors of the tongue, and the worse and statistically significant-

ly lower ($p = 0.007$) for rare tumors (taking into account an error is up to $\pm 15\%$)

Tumor thickness measured using submandibular ($r = 0.78$), intraoral ($r = 0.89$) and transbuccal ($r = 0.93$) approaches was significantly adjusted with the DOI determined by pathomorphological method ($p < 0.001$).

The high correlation coefficient was also obtained when comparing TT measured by MRI ($r = 0.91$) and X-ray CT ($r = 0.72$) with the DOI determined by pathomorphological examination ($p < 0.001$).

Ultrasound investigation using all approaches shows statistically significantly better results in determining the TT of the tongue and floor of the oral cavity as compared with X-ray CT and MRI. For neoplasms of rare locations, the comparison was impossible due to small group size (table 9).

The DOI variable was in agreement with X-ray CT and comparable to the literature data in which the results are considered as satisfactory, however if standard measurement protocol was used, a tendency towards overestimation of X-ray CT values was also noted [17, 18].

Table 9. Frequency of coincidence of thickness parameters of tumors of the oral mucosa according to ultrasound (US), magnetic resonance (MRI) and X-ray computed tomography (X-ray CT) and pathomorphological examination (indicated by slash) depending on the location of the tumor, abs. (%)

Method	Tumor of the tongue (n = 144)	Floor of the oral cavity (n = 32)	Rare tumors (n = 17)	Total (n = 193)
MRI	19/29 (65.5)*	6/14 (42.9)*	2/6 (33.3)	27/49 (55.1)*
X-ray CT	12/21 (57.1)*	3/8 (37.5)*	4/8 (50.0)	19/37 (51.4)*
US (IO + SM + TB)	120/144 (83.3)	24/32 (75.0)	9/17 (52.9)	153/193 (79.3)

*Statistically significant differences as compared with US ($p < 0.05$).

Note. IO – intraoral access; SM – submandibular access; TB – transbuccal access.

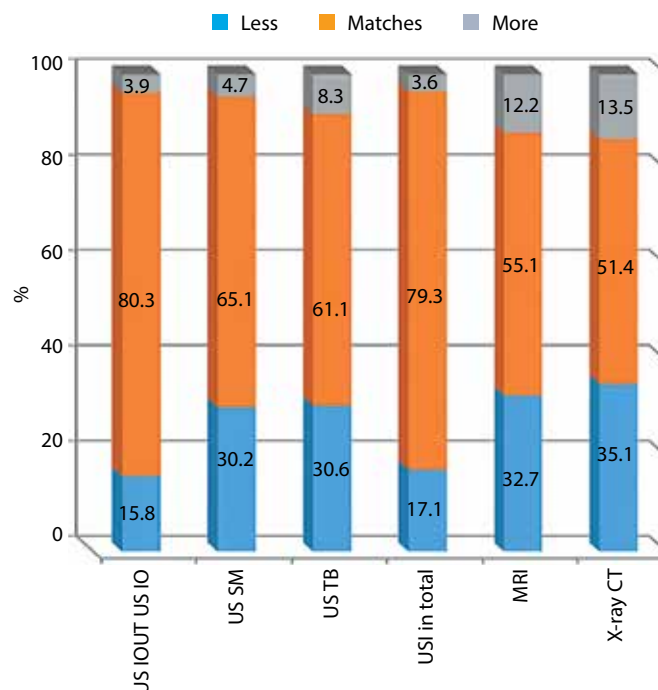


Fig. 5. The relationship between tumor thickness determined using various diagnostic methods and depth of invasion identified during pathomorphological examination. US – ultrasound; MRI – magnetic resonance imaging; X-ray CT – X-ray computed tomography; IO – intraoral access; SM – submandibular access; TB – transbuccal access

The higher tumor DOI values obtained with US is likely to be due to the fact that the study was performed by the same physician, experienced in examining patients with head and neck tumors and interested in more thorough examination, whereas X-ray CT and MRI were performed routinely, and their data were assessed by different specialists with different levels of training. In addition, technically it was not always possible to maintain the same time interval between preoperative diagnosis and pathomorphological examination. The relatively low informative content of MRI was also associated with the low power of the equipment (magnetic field voltage 1–1.5 T), which was used in our study. However, in one recent study of R. Noorlag et al. (2020), which used high-precision MRI devices (magnetic field voltage 3 T), it was demonstrated a significant correlation of TT parameters determined during MRI and IOUS, as well

as with DOI identified by pathomorphological method [19]. Tumor thickness measured by MRI ($r = 0.72$) and IOUS ($r = 0.78$) was significantly correlated with histopathomorphological DOI ($p < 0.001$). However, in tumors with the DOI of 0–10 mm, corresponding to the T1 and T2 categories of the TNM classification, IOUS was more accurate and MRI tended to overestimate the DOI in both thin and thick tumors. At the same time, during IOUS access, the DOI parameters for tumors in which this parameter exceeded 10 mm often turned out to be underestimated [19].

All diagnostic methods are more often characterized by overdiagnosis: the DOI of the tumor according to pathomorphological examination is smaller. The overestimated the TT values are probably associated with inflammatory processes that accompany tumors in the oral cavity (fig. 5).

In the infiltrative-ulcerative form of tumor growth in the oral mucosa which were most common in our study, the TT (was considered equal to DOI) in 12 patients with tongue tumors, the tumors had exophytic and exophytic-endophytic types of growth with predominance of the exophytic component.

In these patients, during US we identified higher tumor DOI data as compared with pathomorphological examination, since the DOI was likely equated to the TT values. M. Filaurio et al. in their study have also noted that with exophytic neoplasms of the tongue DOI of the tumor is always less than its thickness, most of which is located outside the basement membrane of the tongue epithelium [20].

In addition, in 10 patients with an exophytic type of tumor growth, well-differentiated squamous cell carcinoma was diagnosed, in 2 – moderately differentiated, which could probably indicate a more favorable prognosis and the choice in the future of a more sparing volume of surgical intervention or radiation therapy regimens.

For primary tumors of the tongue and floor of the oral cavity, the frequency of coincidences between US and pathomorphological examination data increases with increasing the TT; for rare tumors, the opposite is true. However, taking into account the permissible error of $\pm 15\%$ in the group with T1 tumors, the US results were underestimated, since 1 mm at the TT 0–5 mm exceeded the permissible error, and in groups with T3–4 tumors the values > 15 mm data were, on the contrary, probably overestimated (fig. 6).

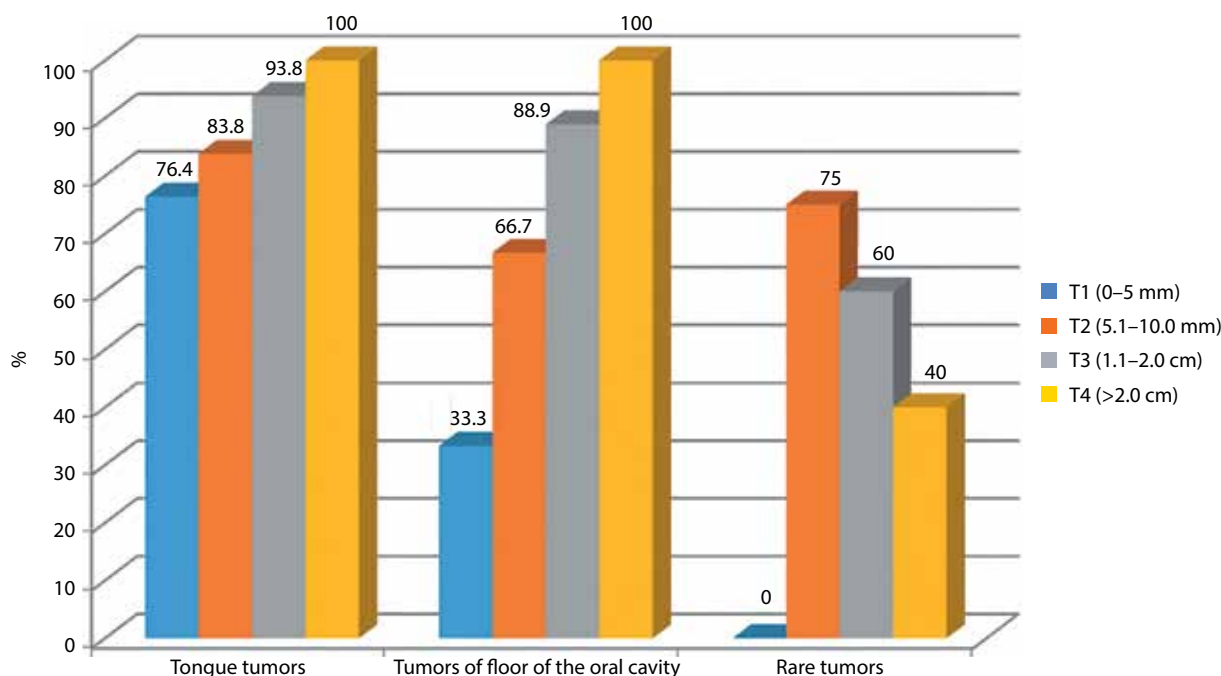


Fig. 6. Accuracy of measuring of the tumor thickness in the oral mucosa during ultrasound investigation depending on the size of the tumor

The most common procedure for tumors of the tongue is hemiglossectomy. Thus, the midline of the tongue becomes the line of resection, which in accordance with principles of ablative surgery should be away from the tumor. During US of the oral cavity, in addition to thickness and DOI of the tumor, it is also possible to assess the distance from the tumor to the tongue midline, which is important information when choosing treatment tactics and surgical volume.

Conclusion

When comparing the TT of the oral mucosa, a significantly high correlation was revealed for all US approaches (intraoral, submandibular and transbuccal) with the DOI determined histologically.

When determining the TT of the oral cavity using IOUS was significantly more accurate than using US with submandibular and buccal approaches (with an acceptable error

of $\pm 15\%$) ($p = 0.01$). During US with transbuccal access, the smallest error in deviation between tongue TT and pathomorphological examination data was obtained (7.9 %) which allows us to recommend the use of this method for tumors of the tongue, especially in the case of severe pain and trismus.

Ultrasonography using intraoral, submandibular and transbuccal approaches in determining the TT of the tongue and floor of the oral cavity was significantly more accurate as compared with X-ray CT and MRI ($p < 0.05$).

In exophytic and mixed types of oral tumor growth with an exophytic component, the DOI is always less than the TT.

Ultrasonography of the oral cavity is a highly informative method for determining not only the thickness and depth of invasion of the tumor, but also the distance from the tumor to the tongue midline, which is important information when choosing the extent of surgical intervention.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Xie L., Shang Z. Burden of oral cancer in Asia from 1990 to 2019: estimates from the Global Burden of Disease 2019 study. *PLoS One* 2022;17(3):e0265950. DOI: 10.1371/journal.pone.0265950
3. Ng J.H., Iyer N.G., Tan M.H., Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: a global study. *Head Neck* 2017;39(2):297–304. DOI: 10.1002/hed.24589
4. Regionalt cancercentrum. Nationellt vårdprogram huvud- och halscancer 2019. Available at: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/huvud-och-halscancer/>.

5. Katirachi S.K., Grønlund M.P., Jakobsen K.K. et al. The prevalence of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma, viruses. 2023;15(2):451. DOI: 10.3390/v15020451
6. Tarabichi O., Bulbul M.G., Kanumuri V.V. et al. Utility of intraoral ultrasound in managing oral tongue squamous cell carcinoma: systematic review. Laryngoscope 2019;129(3):662–70. DOI: 10.1002/lary.27403
7. Brouwer de Koning S.G., Schaeffers A., Schats W. et al. Assessment of the deep resection margin during oral cancer surgery: a systematic review. Eur J Surg Oncol 2021;47(9):2220–32. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.016
8. Yesuratnam A., Wiesenfeld D., Tsui A. et al. Preoperative evaluation of oral tongue squamous cell carcinoma with intraoral ultrasound and magnetic resonance imaging-comparison with histopathological tumour thickness and accuracy in guiding patient management. Int J Oral Maxillofac Surg 2014;43(7):787–94. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.12.009
9. Terada H., Sasaki E., Suzuki H. et al. An examination of the cutoff value of the depth of invasion for prophylactic neck dissection in stage I/II tongue cancer. Acta Otolaryngol 2020;140(5):422–6. DOI: 10.1080/00016489.2020.1717606
10. van Lanschot C.G.F., Klazen Y.P., de Ridder M.A.J. et al. Depth of invasion in early stage oral cavity squamous cell carcinoma: the optimal cut-off value for elective neck dissection. Oral Oncol 2020;111:104940. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104940
11. Muhammad A.Y., Dhanani R., Salman S. et al. Depth of invasion as a predictor of cervical nodal metastasis of oral tongue squamous cell carcinoma: findings from a tertiary care center in Pakistan. Cureus 2021;13(10):e18976. DOI: 10.7759/cureus.18976
12. Sproll K.C., Leydag S., Holtmann H. et al. Is the prediction of one or two ipsilateral positive lymph nodes by computerized tomography and ultrasound reliable enough to restrict therapeutic neck dissection in oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients? J Cancer Res Clin Oncol 2021;147(8):2421–33. DOI: 10.1007/s00432-021-03523-8
13. Zanoni D.K., Patel S.G., Shah J.P. Changes in the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging of head and neck cancer: rationale and implications. Curr Oncol Rep 2019;21(6):52. DOI: 10.1007/s11912-019-0799-x
14. Amin M.E.S., Greene F.L., Byrd D.R. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging CA Cancer J Clin 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388
15. Ebrahimi A., Gil Z., Amit M. et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014;140:1138–48. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.1548
16. Klein Nulent T.J.W., Noorlag R., van Cann E.M. et al. Intraoral ultrasonography to measure tumor thickness of oral cancer: a systematic review and metaanalysis. Oral Oncol 2018;77:29–36. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.12.007
17. Locatello L.G., Bruno C., Pietragalla M. et al. A critical evaluation of computed tomography-derived depth of invasion in the pre-operative assessment of oral cancer staging. Oral Oncol 2020;107:104749. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104749
18. Chin S.Y., Kadir K., Ibrahim N., Rahmat K. Correlation and accuracy of contrast-enhanced computed tomography in assessing depth of invasion of oral tongue carcinoma. Int J Oral and Maxillofac Surg 2021;50(6):718–24. DOI: 10.1016/j.ijom.2020.09.025
19. Noorlag R., Klein Nulent T.J.W., Delwel V.E.J. et al. Assessment of tumour depth in early tongue cancer: Accuracy of MRI and intraoral ultrasound. 2020;110:104895. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104895
20. Filauro M., Missale F., Marchi F. et al. Intraoral ultrasonography in the assessment of DOI in oral cavity squamous cell carcinoma: a comparison with magnetic resonance and histopathology Eur Arch Otorhinolaryngol 2021;278(8):2943–52. DOI: 10.1007/s00405-020-06421-w

Authors' contribution

G.F. Allakhverdieva, E.L. Dronova: data collection, processing of the received data, article writing;

T.Y. Danzanova: data collection, processing of the received data;

A.F. Batsev: processing of the received data, editing;

F.Sh. Kamolova, M.B. Pak: data collection.

Вклад авторов

Г.Ф. Аллахвердиева, Е.Л. Дронова: сбор данных, обработка полученных данных, написание текста статьи;

Т.Ю. Данзанова: сбор данных, обработка полученных данных;

А.Ф. Батцев: обработка полученных данных, редактирование;

Ф.Ш. Камолова, М.Б. Пак: сбор данных.

ORCID of authors / ORCID авторов

G.F. Allakhverdieva / Г.Ф. Аллахвердиева: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

E.L. Dronova / Е.Л. Дронова: <https://orcid.org/0000-0002-8404-0311>

T.Yu. Danzanova / Т.Ю. Данзанова: <https://orcid.org/0000-0002-6171-6796>

A.F. Batsev / А.Ф. Батцев: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

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

F.Sh. Kamolova / Ф.Ш. Камолова: <https://orcid.org/0000-0002-6832-9780>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The work was performed without external funding.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Lapino Clinical Hospital.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Клинического госпиталя «Лапино».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Article submitted: 20.11.2023. **Accepted for publication:** 19.12.2023.

Статья поступила: 20.11.2023. **Принята к публикации:** 19.12.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-37-47>

Опыт биопсии сторожевого лимфатического узла при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0

Ф.Е. Севрюков¹, В.В. Полькин¹, Ю.А. Панасейкин¹, М.А. Сигов¹, Р.Ф. Зибиров¹, И.А. Бехтерева², С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн³⁻⁵

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

²ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, 72, литера А;

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

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

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Феликс Евгеньевич Севрюков sevrukovf@mail.ru

Введение. Рак головы и шеи по распространенности занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований в мире; почти треть опухолей данной локализации приходится на плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи является неблагоприятным прогностическим фактором злокачественных опухолей данной локализации, так как оно обуславливает снижение показателей общей выживаемости на 50 %. В связи с этим обнаружение метастазов в лимфатические узлы шеи является жизненно важным компонентом качественной онкологической помощи больным с данной патологией.

Цель исследования – оценить эффективность биопсии сторожевого лимфатического узла при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0.

Материалы и методы. В исследование включены 72 пациента в возрасте от 21 до 74 лет (средний возраст – 57,3 года) с верифицированным диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0». Во всех случаях по данным комплексного предоперационного обследования, включающего ультразвуковое исследование, компьютерную томографию с внутривенным контрастированием, тонкоигольную аспирационную биопсию, данные, свидетельствующие о метастатическом поражении лимфатических узлов шеи, не получены. Всем пациентам проведено радиоизотопное исследование для определения топографии сторожевых лимфатических узлов, после чего выполнена их биопсия. До получения информации о состоянии сторожевых лимфатических узлов радикальная шейная лимфаденэктомия не проводилась. Морфологи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии выполнили плановое гистологическое исследование сторожевых лимфатических узлов с иммуногистохимическим исследованием.

Результаты. При оценке информативности биопсии сторожевого лимфатического узла истинно положительные результаты, означающие его поражение, получены в 3 из 72 случаев. За период наблюдения от 1 до 69 мес у 3 (4 %) из 69 (96 %) пациентов, у которых в сторожевом лимфатическом узле не было метастаза, выявлено прогрессирование опухолевого процесса в лимфатических узлах. Больным с метастатическим поражением лимфатических узлов выполнена радикальная шейная лимфаденэктомия. Специфичность методического подхода к биопсии сторожевых лимфатических узлов составила 95 %, прогностичность отрицательного результата – 0,04.

Заключение. Биопсия сторожевого лимфатического узла является эффективной методикой субклинического выявления локорегионарных метастазов при раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0. В нашем исследовании онкологические результаты биопсии сторожевых лимфатических узлов сопоставимы с результатами радикальной шейной лимфаденэктомии при уменьшении послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: биопсия сторожевого лимфатического узла, сторожевой лимфатический узел, плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта

Для цитирования: Севрюков Ф.Е., Полькин В.В., Панасейкин Ю.А. и др. Опыт биопсии сторожевого лимфатического узла при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0. Опухоли головы и шеи 2023;13(4): 37–47. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-37-47>

Sentinel lymph node biopsy experience in squamous cell carcinoma of the oral mucosa cT1–2N0M0

F.E. Sevryukov¹, V.V. Polkin¹, Yu.A. Panaseikin¹, M.A. Sigov¹, R.F. Zibirov¹, I.A. Bekhtereva², S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin^{3–5}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

²Saint Petersburg Medical and Social Institute; Lit. A, 72 Kondratievsky Prospekt, Saint Petersburg, Russia;

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

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

⁵P.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

Contacts: Felix Evgenievich Sevryukov sevrjukovf@mail.ru

Introduction. Head and neck cancer is the 7th most common malignancy worldwide; squamous cell carcinoma of the oral mucosa are almost a third of tumors of that localization. Metastatic lesions of the neck lymph nodes are an unfavorable prognostic factor for malignant tumors of that location since it is associated with a 50 % decrease in overall survival. In this regard, the detection of metastases to the neck lymph nodes is an important component of high-quality oncological care for patients with that pathology.

Aim. To evaluate the efficiency of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of cavity of mouth mucosa cT1–2N0M0.

Materials and methods. 72 patients were included in trial at the age from 21 to 74 (mean 57.3) with confirmed squamous cell carcinoma of cavity of mouth mucosa cT1–2N0M0. No evidence of regional metastasis, by preoperative examination, including ultrasound, computed tomography with intravenous contrast was observed. All patients received radioisotope research to determine localization of sentinel lymph nodes, and then biopsy of that nodes was performed. Before obtaining information about the status of the sentinel lymph node, radical neck dissection was not performed. Pathology report with immunohistochemical investigation was performed by pathologist of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Results. When assessing efficiency of sentinel lymph node method, true positives results (detection of metastasis in sentinel lymph node) were achieved in 3 (4.17 %) out of 72 cases. Follow up time was from 1 to 69 months. Among those cases, where metastasis in sentinel lymph nodes were not detected, relapse in regional lymph nodes was developed in 3 (4.35 %) out of 69 cases. Radical neck dissection was performed in cases with metastasis in sentinel lymph nodes. The specificity of method was 95 %, the predictive value of a negative result was 0.04.

Conclusion. Sentinel lymph neck node biopsy is an effective method of subclinical locoregional metastases detection in cancer of oral mucosa cT1–2N0M0. In our study of sentinel lymph neck node biopsy, oncological outcomes were comparable to radical neck dissection, with fewer postoperative complications.

Keywords: sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node, squamous cell carcinoma of the oral mucosa

For citation: Sevryukov F.E., Polkin V.V., Panaseikin Yu.A. et al. Sentinel lymph node biopsy experience in squamous cell carcinoma of the oral mucosa cT1–2N0M0. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):37–47. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-37-47>

Введение

Рак головы и шеи по распространенности занимает 7-е место среди злокачественных новообразований (ЗНО) во всем мире; почти треть опухолей данной локализации приходится на плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта (СОПР) [1–2]. В 2020 г. по частоте встречаемости рак СОПР и губ занял 17-е место в мире (данные для обоих полов и всех возрастов). В 2020 г. выявлены 377 713 новых случаев данной патологии. В 2020 г. от этого заболевания умерли 177 757 пациентов [3]. В Российской Федерации в 2022 г. распространенность ЗНО губ составила 20,8 случая, СОПР — 31,7 случая на 100 тыс. населения. Выявляемость ЗНО губ I–II стадии оказалась равной 83,9 %; СОПР — 33,0 %. В 2022 г. отмечен 1601 новый случай ЗНО губ и 8515 случаев СОПР [4].

Метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) шеи является неблагоприятным прогностическим фактором рака СОПР, так как оно связано со снижением показателей общей выживаемости на 50 % [5, 6]. По этой причине обнаружение метастазов в ЛУ шеи является жизненно важным компонентом качественной онкологической помощи больным с данной патологией. Согласно международным и отечественным рекомендациям в отношении зон регионарного метастазирования при cT1–2N0 допускается выполнение профилактической лимфаденэктомии или биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ).

В последнее время увеличивается количество проспективных исследований, метаанализы которых показали хорошие показатели выживаемости пациентов, перенесших шейную лимфаденэктомию [7]. Однако

скрытые метастазы в ЛУ у данных больных были выявлены менее чем в 1/3 случаев, это демонстрирует то, что 70 % пациентов перенесли ненужные хирургические вмешательства [8]. Кроме того, у многих прооперированных больных могут развиваться осложнения в области шеи, плеча и верхней конечности на стороне операции (дисфункция плечевого сустава, адгезивный капсулит, миофасциальный болевой синдром) и даже наступить смерть [9, 10]. Таким образом, более щадящая и экономически эффективная стратегия выявления субклинических метастазов в ЛУ шеи предполагает определение СЛУ и проведение его биопсии.

Материалы и методы

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии с 2018 г. исследованы СЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком СОПР и губ cT1–2N0M0. Во всех случаях при комплексном дооперационном обследовании, включающем ультразвуковое исследование, компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием, тонкоигольную аспирационную биопсию, данных, свидетельствующих о наличии метастазов в регионарных ЛУ, не получено (cN0). Стадия заболевания определялась в соответствии с международной классификацией Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го пересмотра.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всего в исследование включены 72 пациента, из них 45 (62,5 %) мужчин и 27 (37,5 %) женщин в возрасте от 21 до 74 лет (средний возраст 57 лет). В 36 (50 %) случаях опухолевый процесс локализовался в языке, в 10 (14 %) — на дне полости рта, в 2 (3 %) — в альвеолярном отростке нижней челюсти, в 1 (1 %) — в щеке, в 23 (32 %) — в губе.

Высокодифференцированная опухоль выявлена в 50 (70 %) случаях, умеренно дифференцированная — в 21 (29 %), низкодифференцированная — в 1 (1 %).

Распределение пациентов в зависимости от локализации и распространенности первичной опухоли представлено в табл. 2.

Заболевание I стадии (cT1N0M0) выявлено в 44 случаях: рак языка — в 20 (45,45 %), дна полости рта — в 9 (20,45 %), альвеолярного отростка нижней челюсти — в 2 (4,55 %), щеки — в 1 (2,27 %), нижней губы — в 12 (27,27 %). Заболевание II стадии (cT2N0M0) диагностировано у 28 больных: рак языка — у 16 (57,14 %), дна полости рта — у 1 (3,57 %), нижней губы — у 11 (39,28 %).

Биопсию СЛУ осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации специалистов в области ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) по двухдневному протоколу [11].

Для визуализации СЛУ использовали радиофармпрепарат (РФП), представляющий собой радиокол-

Таблица 1. Характеристика пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0, которым проведена биопсия сигнальных лимфатических узлов шеи

Table 1. Characteristics of patients with cT1–2N0M0 oral squamous cell carcinoma who underwent neck lymph node biopsy

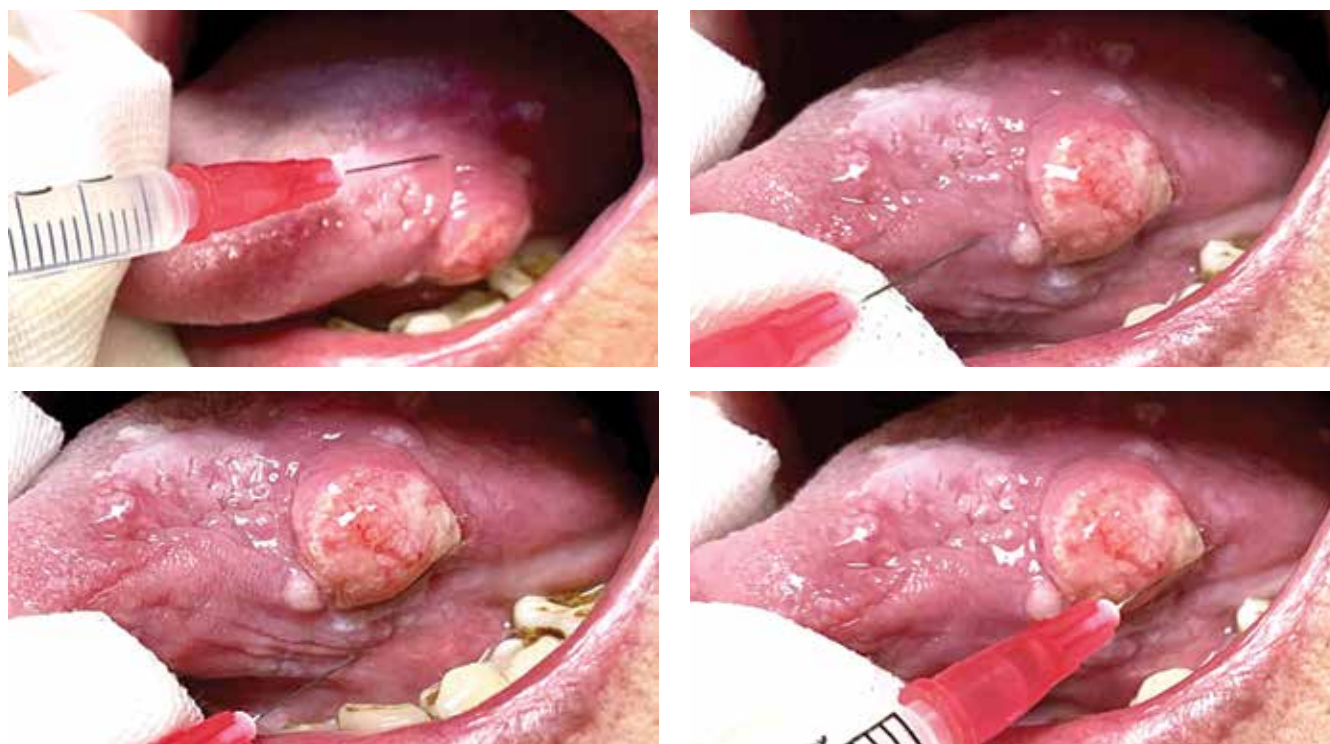
Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender: мужской male женский female	45 (62,5) 27 (37,5)
Локализация: Location: язык tongue слизистая оболочка дна полости рта oral floor mucosa альвеолярный отросток нижней челюсти mandibular alveolar process слизистая оболочка щеки buccal mucosa слизистая оболочка губ lip mucosa	36 (50) 10 (14) 2 (3) 1 (1) 23 (32)
Стадия по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го пересмотра: Stage according the Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8 th edn.:	
cT1N0 (глубина инвазии <5 мм) cT1N0 (invasion depth <5 mm)	43 (60)
cT2N0 (глубина инвазии >5 <10 мм) cT2N0 (invasion depth >5 <10 mm)	29 (40)
Степень дифференцировки опухоли: Tumor differentiation degree:	
высокодифференцированная well differentiated	50 (70)
умеренно дифференцированная moderately differentiated	21 (29)
низкодифференцированная poorly differentiated	1 (1)

лоид, меченный изотопом технецием-99 m (^{99m}Tc), с диаметром частиц от 80 до 1500 нм. Введение готового РФП осуществлялось за 18–24 ч до хирургического вмешательства в объеме 0,5–0,8 мл с суммарной активностью 80–150 МБк. Выполняли подслизистое введение РФП в 4 точки вокруг опухоли СОПР (на 3, 6, 9 и 12 ч условного циферблата) на расстоянии 1–2 мм от видимых краев (рис. 1).

Через 40–60 мин после введения РФП исследовали лимфатический отток с помощью однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с рентгеновской КТ (ОФЭКТ-КТ), с использованием гибридной системы Discovery NM/CT 670 (General Electric, США). Для

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации и распространенности первичной опухоли слизистой полости рта, абс. (%)**Table 2.** Patient distribution depending on primary oral tumor location and prevalence, abs. (%)

Локализация Location	cT1N0M0 (n = 44; 61,1 %)	cT2N0M02 (n = 8; 38,9 %)	Всего (n = 72) Total (n = 72)
Язык (подвижная часть) Tongue (moving part)	20 (45,45)	16 (57,14)	36 (50,04)
Дно полости рта Oral cavity floor	9 (20,45)	1 (3,57)	10 (13,9)
Альвеолярный отросток нижней челюсти Alveolar process of mandible	2 (4,55)	0	2 (2,78)
Щека Check	1 (2,27)	0	1 (1,39)
Нижняя губа Lower lip	12 (27,27)	11 (39,28)	23 (31,97)

**Рис. 1.** Перитуморальное подслизистое введение радиофармпрепарата в 4 точки: на 3, 6, 9 и 12 ч условного циферблата**Fig. 1.** Peritumoral submucosal administration of the radiopharmaceutical into 4 points: into 3, 6, 9 and 12 hours of the conditional clock positions

проведения ОФЭКТ применяли низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения (LEHR). Параметры сканирования: матрица 128×128 пикселей, шаг сканирования — 6° , время экспозиции кадра — 20 с. Для анатомической визуализации, а также коррекции поглощения и рассеивания использовали КТ с толщиной среза 2,5 мм и реконструкцией 1,5 мм при следующих параметрах сканирования: напряжение трубки — 120 кВ, сила тока — 80–100 мА. При сканировании пациент находился в позе лежа на спине с разогнутым шейным отделом позвоноч-

ника. Область интереса располагалась от уровня носоглотки до яремной вырезки грудины. Полученные с помощью ОФЭКТ-КТ данные позволили выявить характер лимфатического оттока от первичной опухоли (односторонний или двусторонний, в ряде случаев — контралатеральный) и топографию СЛУ (рис. 2).

На следующий день, спустя 18–24 ч после перитуморального введения РФП, выполняли БСЛУ. На первом этапе осуществляли интраоперационный поиск и удаление СЛУ. Разрез кожи производили в соответствии

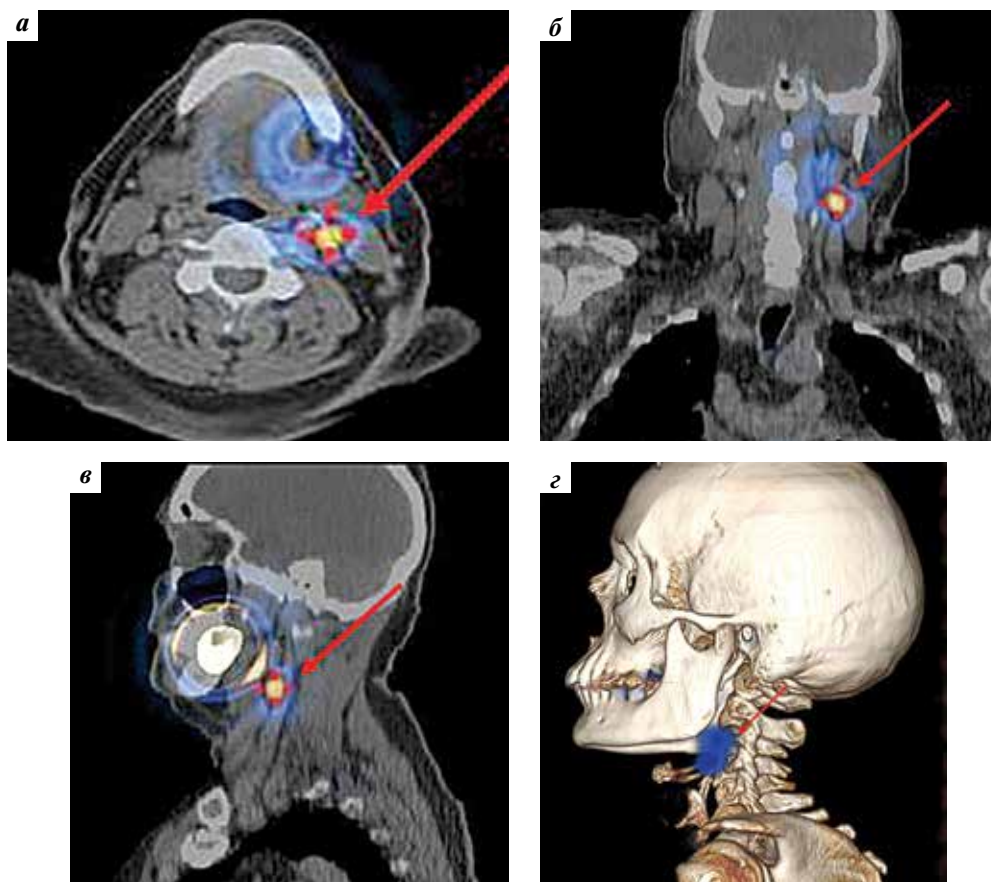


Рис. 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией, сторожевого лимфатического узла (СЛУ) шеи (односторонний вариант лимфотока): а – накопление радиофармпрепарата (РФП) в СЛУ II уровня (помечен стрелкой), аксиальная проекция; б – накопление РФП в СЛУ II уровня (помечен стрелкой), фронтальная проекция; в – накопление РФП в СЛУ II уровня (помечен стрелкой), сагиттальная проекция; г – накопление РФП в СЛУ II уровня (помечен стрелкой), 3D-реконструкция

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography of the sentinel lymph node (SLN) of the neck (unilateral version of the lymph flow): а – accumulation of radiopharmaceutical (RP) in level II SLN (marked with an arrow), axial projection; б – RP accumulation in the level II SLN (marked with an arrow), front projection; в – RP accumulation in level II SLN (marked with an arrow), sagittal projection; г – RP accumulation in level II SLN (marked with arrow), 3D reconstruction

с топографией СЛУ (рис. 3). После формирования хирургического доступа при помощи гамма-зонда «Радикал» или RadPointer-Gamma (рис. 4) осуществляли поиск СЛУ.

В тех случаях, когда числовые показания зонда и звуковой сигнал свидетельствовали об активном накоплении РФП в ЛУ, они расценивались как сторожевые. Удаленные СЛУ повторно исследовались с помощью гамма-зонда для подтверждения активного накопления РФП *ex-vivo* (рис. 5). Рана на шее ушивалась наглухо.

Топография ЛУ, накапливающих РФП, представлена в табл. 3.

Патоморфологическое исследование биопсийного материала СЛУ проводилось в соответствии с протоколом SENT [12]. Сторожевые ЛУ фиксировали в 10 % нейтральном забуференном растворе формалина в течение 24 ч, после чего подвергали гистологической проводке согласно общепринятым методикам. Лимфатические узлы размером <2 мм исследовали полностью,



Рис. 3. Интраоперационный поиск сторожевого лимфатического узла с помощью гамма-зонда и его биопсия

Fig. 3. Intraoperative gamma-probe sentinel lymph node retrieval and biopsy

размером от 2 до 5 мм разрезали пополам, после чего изучали отдельно каждую половину. Лимфатические узлы диаметром >5 мм разрезали на слои толщиной



Рис. 4. Ручные гамма-зонды: а — гамма-детектирующее устройство для поиска сторожевых лимфатических узлов «Радикал»; б — портативный беспроводной детектор RadPointer-Gamma для предоперационного обнаружения и интраоперационной локализации сигнальных лимфатических узлов, маркированных радиоактивной меткой

Fig. 4. Manual gamma probes: a — “Radikal” gamma detection device for the search for sentinel lymph nodes; б — RadPointer-Gamma portable wireless detector for preoperative detection and intraoperative localization of sentinel lymph nodes marked with a radioactive label



Рис. 5. Накопление радиофармпрепарата в удаленном лимфатическом узле ex vivo

Fig. 5. Accumulation of radiopharmaceutical in the remote lymph node ex vivo

3 мм. С помощью световой микроскопии проводили поиск опухолевых клеток. В случае отрицательного результата делали 6 серийных срезов каждые 150 мкм, которые окрашивали гематоксилином и еозин, после чего делали окончательное заключение. В случае отсутствия опухолевых клеток в структуре ЛУ проводили иммуногистохимическое исследование 2 срезов с использованием антител к панцитокератину AE1/AE3. При положительной реакции с антителами данный срез сравнивали со срезом, окрашенным гематоксилином

Таблица 3. Топография лимфатических узлов, накапливающих радиофармпрепарат (n = 72)

Table 3. Radiopharmaceutical-storing lymph node topography (n = 72)

Уровень регионарного лимфотока Regional lymph flow level	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
IA	6	8
IB	16	22
IIA	36	50
IIB	2	3
III	12	17
IV	0	0
VA	0	0
VB	0	0

и еозином, и делали окончательное заключение о статусе ЛУ (рис. 6).

Период наблюдения пациентов составил от 1 до 69 мес. Контрольные обследования проводились в соответствии с клиническими рекомендациями. Во время каждого контрольного визита выполняли клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов полости рта, ЛУ и мягких тканей шеи.

При изучении диагностических возможностей БСЛУ в определении статуса регионарных ЛУ рассматривались только те из них, которые накапливали РФП.

Результаты

Биопсия СЛУ выполнена 72 пациентам, всего исследованы 126 СЛУ. Всем больным проведено лечение первичной опухоли СОПР — фотодинамическая терапия или внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) источниками калифорния-252 (^{252}Cf). При оценке информативности БСЛУ истинно положительные результаты, означающие поражение СЛУ, получены в 3 (4,17 %) из 72 случаев. В 1-м случае выявлен рак левой боковой поверхности языка, cT2N0M0, II стадии; глубина инвазии составила 8 мм. При плановом гистологическом исследовании обнаружен микрометастаз плоскоклеточного рака в ЛУ IIA уровня шеи слева. Во 2-м случае диагностирован рак правой боковой поверхности языка cT1N0M0, I стадии; глубина инвазии составила 3,3 мм. В ходе планового гистологического исследования выявлен микрометастаз плоскоклеточного рака в ЛУ IIB уровня шеи справа. В 3-м случае установлен рак слизистой левой щеки cT1N0M0, I стадии; глубина инвазии составила 4,7 мм. При плановом гистологическом исследовании выявлен микрометастаз



Рис. 6. Микропрепарат лимфатического узла шеи с метастазом плоскоклеточного рака: а — окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$; б — положительная экспрессия p63 в опухолевых клетках; в — положительная экспрессия SK5/6 в опухолевых клетках

Fig. 6. Micropreparation of the neck lymph node with metastasis of squamous cell carcinoma: a — hematoxylin and eosin staining. $\times 40$; б — positive expression of p63 in tumor cells; в — positive expression of SK5/6 in tumor cells

плоскоклеточного рака в ЛУ IV уровня шеи слева. Этим пациентам выполнена радикальная шейная лимфаденэктомия.

Период наблюдения за больными составил от 1 до 69 мес. При динамическом наблюдении у 3 (4,35 %) из 69 пациентов, у которых в СЛУ не было метастаза, выявлено прогрессирование опухолевого процесса в ЛУ: у 2 пациентов с раком нижней губы и у 1 — с раком слизистой дна полости рта. Этим больным выполнена радикальная шейная лимфаденэктомия. Специфичность БСЛУ составила 95 %, прогностичность отрицательного результата — 0,04.

Таким образом, отрицательные СЛУ при раке слизистой оболочки полости рта стадии cT1–2 рака выявлены в 95,83 % случаев. Пациентам данной группы можно выполнять БСЛУ с фотодинамической терапией, брахитерапией источниками ^{252}Cf или хирургическим удалением первичного очага.

Обсуждение

Классификация шейных ЛУ впервые представлена в работе А. Рувьера «Анатомия лимфатических узлов человека», опубликованной в 1932 г. [13]. Автор описал шейные ЛУ как воротничок, окружающий верхние отделы пищеварительного тракта и состоящий из субментальных, лицевых, подчелюстных, околоушных, сосцевидных, затылочных и ретрофарингеальных узлов и 2 цепочек, которые проходят по длинной оси шеи (передняя шейная и заднебоковая шейные группы ЛУ) [13, 14].

Однако данная классификация была основана на анатомических ориентирах, обнаруженных при вскрытии, поэтому она не подходила для нужд врачей. Это привело к появлению новой терминологии для обозначения ЛУ, которые можно пальпировать. Наиболее часто используется классификация ЛУ, разработанная специалистами Мемориального онкологического центра Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) в 1930-х годах, в соответствии с которой ЛУ были разделены на группы и пронумерованы в зависи-

мости от уровня лимфооттока. С тех пор она подвергалась различным модификациям. В 1991 г. Американская академия отоларингологии (American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery, AAO-HNS) опубликовала стандартизированную версию этой классификации, чтобы обеспечить единый подход к шейной лимфодиссекции, которая была обновлена в 2002 г. (например, были добавлены подуровни ЛУ IIA и IIB) [15].

Термин «сторожевой лимфатический узел» ввели Е.А. Gould и соавт. в 1960 г. Они использовали его при описании паротидэктомии [16]. Однако только в 1977 г. исследование R.M. Cabanas и соавт., в котором участвовали 90 пациентов с раком полового члена, показало, что ЛУ может быть сторожевым, поскольку в него поступает наибольшее количество лимфы, несущей опухолевые клетки, и потому он в первую очередь находится под риском метастатического поражения [17].

Технология лимфатического картирования стала стандартом для стадирования опухоли в ЛУ при различных злокачественных новообразованиях, включая меланому кожи и рак молочной железы [18, 19].

Методика определения СЛУ основывается на теории лимфодренажа, согласно которой лимфа от места первичной опухоли оттекает не беспорядочно, а сначала попадает в ЛУ уровня I — СЛУ, а затем в ЛУ следующих уровней [20].

Таким образом, БСЛУ потенциально может помочь отобрать пациентов, которым необходима шейная лимфаденэктомия, и уберечь остальных больных от ненужного хирургического вмешательства. За 2 десятилетия применения этого метода накопились доказательства его эффективности при раке СОПР ранней стадии. Тщательная проверка данных продемонстрировала высокую интраоперационную выявляемость СЛУ при раке СОПР (более 98 %) [21–23].

Более того, БСЛУ показала высокие чувствительность (от 71,4 до 95 %) и специфичность по результатам двух последних проспективных исследований и нескольких диагностических метаанализов [22–27]. В связи с этим данный метод был включен в рекомендации

по лечению рака СОПР стадии cT1–2 Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN). [28]. Техника БСЛУ включает предоперационное подслизистое введение РФП — нанокolloида, обычно меченного ^{99m}Tc по периферии опухоли с последующей планарной лимфосцинтиграфией с целью определения СЛУ. Применение интраоперационных добавок, таких как метиленовый синий, или флуоресценции в сочетании с гамма-зондом помогают в отслеживании этих ЛУ. При использовании БСЛУ следует удалять все ЛУ, накапливающие РФП [29]. Несмотря на то, что данный метод является надежным инструментом для диагностики состояния шейных ЛУ, во всем мире он используется редко, даже в развитых странах [30].

Результаты БСЛУ при плоскоклеточном раке СОПР являются спорными, поскольку зависят от опыта хирурга, выполняющего исследование. Частота ложно-отрицательных результатов варьирует от 2,56 % до 36 % [22–26].

Кроме того, данных об отдаленных онкологических результатах недостаточно, особенно это касается сравнения с радикальной шейной лимфодиссекцией. Следует отметить, что некоторые ретроспективные исследования и систематические обзоры, свидетельствующие о пользе БСЛУ, были опубликованы недавно. В последние 5 лет появилось много метаанализов, авторы которых изучили данные исследований, сравнивающих результаты БСЛУ с результатами радикальной шейной лимфаденэктомии при раке СОПР стадии cT1–2N0M0 [31].

M. Abdul-Razak и соавт. пришли к выводу, что шейная лимфаденэктомия с навигацией по СЛУ может заменить плановую лимфаденэктомию без снижения показателей выживаемости и уменьшить риск развития послеоперационных осложнений в области шеи у пациентов с плоскоклеточным раком СОПР ранней стадии [32].

M.I. Saleem и соавт. выявили, что БСЛУ является точным методом оценки статуса ЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта стадии cT1–2N0. [33].

M. Suárez Ajuria и соавт. пришли к выводу, что статистически значимых различий в показателях общей выживаемости и выживаемости без/до прогрессирования между БСЛУ и радикальной шейной лимфаденэктомией при плоскоклеточном раке СОПР стадии cT1–2N0 нет. Это позволяет предположить, что БСЛУ может быть альтернативой радикальной шейной лимфаденэктомии при данном заболевании ранних стадий и отсутствии метастатического поражения регионарных ЛУ [27].

В Российской Федерации опубликованы результаты одноцентрового исследования М.А. Котова и соавт., согласно которым групповая чувствительность к БСЛУ

при раке языка составила 82 %, специфичность — 100 %. Эти диагностические показатели варьируют; они были значительно лучше, когда использовался ^{99m}Tc во всех вариантах [34].

Исследование А.М. Мудунова и соавт. показало, что чувствительность БСЛУ составила 33,3–66,6 %, специфичность — 100 %. К стандартной методике определения СЛУ и выявления метастазов была добавлена проточная цитометрия. Авторы высказали мнение, что вследствие высоких чувствительности и скорости получения результатов она может стать методом выбора при решении вопроса о проведении шейной лимфаденэктомии у пациентов при cN0. Исследование продолжается [35].

S.S. Jang и соавт. проанализировали результаты исследований, посвященных использованию БСЛУ при плоскоклеточном раке СОПР, и выделили факторы эффективности БСЛУ [45].

- Глубина инвазии. Этот параметр является предиктором скрытых метастазов в ЛУ. В настоящее время глубина инвазии 2–4 мм обычно используется в качестве порогового значения для проведения радикальной шейной лимфаденэктомии. Биопсию СЛУ можно выполнять при глубине инвазии до 10 мм.
- Идентификация СЛУ и их распределение. В зависимости от первичной локализации рака СОПР схема лимфатического дренажа различается, поскольку СЛУ не всегда должен быть ближайшим к первичной опухоли. Более низкая чувствительность БСЛУ продемонстрирована при опухолях дна полости рта, вероятно, из-за феномена «просвечивания». На дне полости рта ЛУ уровня I часто находятся в непосредственной близости к первичной опухоли (например, ЛУ уровня IA и IB), где РФП может оставаться после инъекции в относительно высокой концентрации, а сигнал — «просвечивать», скрывая СЛУ в соседнем узловом бассейне. Еще одним потенциальным механизмом отрицательных СЛУ является наличие пропущенных метастазов. В таких случаях метастазы в ЛУ могут выходить за пределы вероятного первого узлового бассейна и обнаруживаться на уровнях III и IV нижней части шеи. В этом случае необходимо тщательное ступенчатое разделение СЛУ, что позволит выявить микрометастазы в ЛУ шеи более высокого уровня и снизить частоту пропуска метастазов.
- Использование методов гистопатологии. Тщательная патолого-анатомическая оценка СЛУ имеет решающее значение. Традиционно использовались серийные срезы для получения высококачественных слайдов. Рекомендуется делать ступенчатые срезы на расстоянии 150 мкм с применением иммуногистохимического исследования и дополнительного окрашивания препаратов ЛУ.

- Вариативность действий хирурга и клинический результат. Результаты хирургического вмешательства, направленного на идентификацию СЛУ, могут варьировать в зависимости от опыта хирурга. Кривая обучения БСЛУ продемонстрировала лучшую прогностическую ценность отрицательного результата у более опытных хирургов
- Послеоперационные осложнения. Потенциальные осложнения, связанные с шейной лимфодиссекцией, особенно нарушение функции плеча, хорошо известны. Дисфункция плеча впервые описана А.М. Nahum и соавт. в 1961 г. как «синдром плеча», при котором у пациентов наблюдались паралич трапециевидной мышцы, боль в плече и ограничение его отведения, вызванное повреждением добавочного нерва [36]. Имеется также риск травмирования других структур, таких как внутренняя яремная вена, подъязычный, блуждающий нервы и грудной лимфатический проток. Послеоперационные осложнения могут усугубиться, если назначена адъювантная лучевая терапия, которая способна вызвать дальнейшее рубцевание, лимфедему и нарушение чувствительности тканей. Благодаря меньшему разрезу, необходимому для БСЛУ, и минимальному удалению ЛУ можно ожидать снижения риска развития данных нежелательных явлений у пациентов, у которых не обнаружено метастатическое поражение ЛУ.
- Использование методов предоперационной визуализации. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, все чаще используется в предоперационном периоде для визуализации СЛУ при исследовании области головы и шеи.
- Применение интраоперационных индикаторов. Нанокolloид сывороточного альбумина ^{99m}Tc (HAS) является наиболее часто используемым радиоактивным индикатором. Диаметр нанокolloида составляет 4–100 нм, а размер фильтрованного

кolloида серы может варьировать от 50 до 200 нм и увеличиться во время хранения. Гамма-зонд определяет общее расположение СЛУ, но в объеме тканей, которые исследует зонд, может быть больше одного ЛУ, что ограничивает идентификацию конкретного ЛУ. Зонд также не передает глубину сигнала. Новой интраоперационной технологией, которая становится все более популярной для борьбы с феноменом «просвечивания», является ОФЭКТ «свободной руки» (freehand single photon emission computed tomography, FhSPECT). Кроме того, существуют несколько методов флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне (near-Infrared, NIR) в сочетании с индоцианином зеленым и другими красителями NIR, такими как IRDye800CW. Еще одним красителем NIR, который тестируется на ранней стадии клинических испытаний в области хирургии головы и шеи, являются меченные IRDye800CW моноклональные антитела, такие как Cetuximab-IRDye 800CW и Panitumumab-IRDye 800CW [37].

Заключение

Стандарты лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта стадии cT1–2N0M0 менялись на протяжении десятилетий. Новые исследования демонстрируют роль БСЛУ в снижении послеоперационных осложнений при достижении таких же онкологических результатов, как и при выполнении радикальной шейной лимфаденэктомии. При использовании БСЛУ в лечении рака СОПР следует учитывать несколько важных факторов, включая опыт хирурга, стандарты патологической оценки СЛУ, наличие оптимальных методов визуализации, усовершенствование РФП, уменьшение эффекта «просвечивания» для выявления истинных СЛУ, идентификацию ЛУ, что в конечном счете поможет улучшить результаты лечения пациентов с плоскоклеточным раком СОПР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Ettinger K.S., Ganry L., Fernandes R.P. Oral cavity cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2019;31(1):13–29.
3. International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory Lip, oral cavity Source: Globocan 2020.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с.
5. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. 239 p. (In Russ.).
6. Amit M., Yen T.C., Liao C.T. et al. Clinical nodal stage is a significant predictor of outcome in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically negative neck

- metastases: results of the international consortium for outcome research. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3575–81. DOI: 10.1245/s10434-013-3044-0
6. Peters T.T., Senft A., Hoekstra O.S. et al. Pretreatment screening on distant metastases and head and neck cancer patients: validation of risk factors and influence on survival. *Oral Oncol* 2015;51(3):267–71. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.12.006
7. D'Cruz A.K., Vaish R., Kapre N. et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007
8. Ding Z., Xiao T., Huang J. et al. Elective neck dissection versus observation in squamous cell carcinoma of oral cavity with clinically N0 neck: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(1):184–94. DOI: 10.1016/j.joms.2018.08.007
9. Bradley P.J., Ferlito A., Silver C.E. et al. Neck treatment and shoulder morbidity: still a challenge. *Head Neck* 2011;33(7):1060–7. DOI: 10.1002/hed.21495
10. Dilber M., Kasapoglu F., Erisen L. et al. The relationship between shoulder pain and damage to the cervical plexus following neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(11):1333–8. DOI: 10.1007/s00405-007-0357-2
11. Giammarile F., Schilling C., Gnanasegaran G. et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(3):623–37. DOI: 10.1007/s00259-018-4235-5
12. de Vrij Mestdagh P.D., Schreuder W.H., Vogel W.V. et al. Mapping of sentinel lymph node drainage using SPECT/CT to tailor elective nodal irradiation in head and neck cancer patients (SUSPECT-2): a single-center prospective trial. *BMC Cancer* 2019;19(1):1110. DOI: 10.1186/s12885-019-6331-8
13. Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. *J Am Med Associat (Rev)* 1932;99(20):1716. DOI: 10.1001/jama.1932.02740720070042
14. Chong V. Cervical lymphadenopathy: what radiologists need to know. *Cancer Imaging* 2004;4(2):116–20. DOI: 10.1102/1470-7330.2004.0020
15. Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A. et al. Neck Dissection Classification Update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):751. DOI: 10.1001/archotol.128.7.751
16. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a "sentinel node": in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77–8. DOI: 10.1002/1097-0142(196001/02)13:1<77::aid-cnrcr2820130114>3.0.co;2-d
17. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
18. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472–92. DOI: 10.3322/caac.21409
19. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D. et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(5):561–4. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0947
20. Manca G., Rubello D., Romanini A. et al. Sentinel lymph node mapping in melanoma: the issue of false-negative findings. *Clin Nucl Med* 2014;39(7):e346–54. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000366
21. Govers T.M., Hannink G., Merks M.A. et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49(8):726–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.006
22. Schilling C., Stoeckli S.J., Haerle S.K. et al. Sentinel European node trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2777–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.023
23. Yang Y., Zhou J., Wu H. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(11):3843–52. DOI: 10.1007/s00405-017-4740-3
24. Chaturvedi P., Datta S., Arya S. et al. Prospective study of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the staging of clinically negative T1 and T2 oral cancer. *Head Neck* 2015;37(10):1504–8. DOI: 10.1002/hed.23787
25. Liu M., Wang S.J., Yang X., Peng H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis of 66 studies. *PLoS One* 2017;12(1):e0170322. DOI: 10.1371/journal.pone.0170322
26. Kim D.H., Kim Y., Kim S.W., Hwang S.H. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for Oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2020;131(2):E459–65. DOI: 10.1002/lary.28728
27. Suárez Ajuria M., Gallas Torreira M., García García A. et al. Efficacy of different sentinel lymph node biopsy protocols in oral squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2022;44(7):1702–14. DOI: 10.1002/hed.27042
28. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology; Updated February 2023.
29. Vassiliou L.V., Acero J., Gulati A. et al. Management of the clinically N0 neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMF position paper. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48(8):711–8. DOI: 10.1016/j.jcms.2020.06.004
30. Cramer J.D., Sridharan S., Ferris R.L. et al. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection for stage I to II oral cavity cancer. *Laryngoscope* 2019;129(1):162–9. DOI: 10.1002/lary.27323
31. Hasegawa Y., Tsukahara K., Yoshimoto S. et al. Neck dissections based on sentinel lymph node navigation versus elective neck dissections in early oral cancers: a randomized, multicenter, and noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2021;39(18):202–36. DOI: 10.1200/JCO.20.03637
32. Abdul-Razak M., Mwagiru D., Veness M. et al. Does sentinel lymph node biopsy accurately stage the clinically negative neck in early oral cavity squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80(6):1134–42. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.006
33. Saleem M.I., Peng T., Zhu D. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Node Dissection in Stage cT1–2N0 Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope* 2022;132(5):989–98. DOI: 10.1002/lary.29895
34. Котов М.А., Раджабова З.А., Новиков С.Н. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла шеи при плоскоклеточном раке языка cT1–2N0: проспективное одноцентровое исследование. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):84–92. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-84-92
35. Котов М.А., Раджабова З.А., Новиков С.Н. et al. Sentinel lymph node biopsy for oral tongue squamous cell carcinoma cT1–2N0: prospective single-center study. *Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):84–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-84-92
36. Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Кропотов М.А. и др. Улучшение диагностики «скрытого» метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(1):12–25. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25
37. Mudunov A.M., Gelfand I.M., Kropotov M.A. et al. Improved diagnostics of "concealed" metastases in patients with cT1–2N0M0 oral squamous cell carcinoma. *Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors* 2022;12(1):12–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25
38. Nahum A.M., Mullally W., Marmor L. A syndrome resulting from radical neck dissection. *Arch Otolaryngol* 1961;74(4):424–8. DOI: 10.1001/archotol.1961.00740030433011
39. Jang S.S., Davis M.E., Vera D.R. et al. Role of sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma: current evidence and future challenges. *Head Neck* 2023;45(1):251–65. DOI: 10.1002/hed.27207

Вклад авторов

Ф.Е. Севрюков: проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.В. Полькин: проведение операций, получение данных для анализа;

Ю.А. Панасейкин: проведение операций, написание текста статьи;

М.А. Сигов: проведение лимфосцинтиграфии;

Р.Ф. Зибиров, И.А. Бехтерева: проведение морфологического исследования;

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

Authors' contributions

F.E. Sevryukov: conducting operations, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing;

V.V. Polkin: conducting operations, obtaining data for analysis;

Yu.A. Panaseikin: conducting operations, article writing;

M.A. Sigov: performing lymphoscintigraphy;

R.F. Zibirov, I.A. Bekhtereva: conducting morphological research;

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.Е. Севрюков / F.E. Sevryukov: <https://orcid.org/0000-0002-9756-6275>

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

Ю.А. Панасейкин / Yu.A. Panaseikin: <https://orcid.org/0000-0003-4537-0534>

М.А. Сигов / M.A. Sigov: <https://orcid.org/0000-0003-0985-1234>

Р.Ф. Зибиров / R.F. Zibirov: <https://orcid.org/0000-0001-5252-0436>

И.А. Бехтерева / I.A. Bekhtereva: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3367>

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. 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.

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 committees of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 09.01.2024. **Принята к публикации:** 22.01.2024.

Article submitted: 09.01.2024. **Accepted for publication:** 22.01.2024.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-48-57>

Регионарная внутриартериальная химиотерапия в лечении больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух

Б.Б. Выжигина¹, М.А. Кропотов¹, Б.И. Долгушин¹, Д.А. Сафаров¹, И.В. Погребняков¹, М.Т. Исаева², И.А. Трофимов¹

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

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

Контакты: Белла Борисовна Выжигина vyz.bella@gmail.com

Введение. Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух – редко встречающаяся патология, которая составляет менее 3 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. Ведущим методом лечения этого заболевания является комбинированная терапия с хирургическим вмешательством на первом этапе. Однако при местно-распространенном процессе операция имеет расширенно-комбинированный характер – удаляются эстетически и функционально важные структуры, что требует использования сложных реконструктивных методик. В связи с этим понятен интерес специалистов к применению органосохраняющих методик при сопоставимых онкологических результатах. Регионарная внутриартериальная химиотерапия показала свою высокую эффективность при различных локализациях злокачественных новообразований, поэтому ее использование при местно-распространенных опухолях полости носа и придаточных пазух представляется перспективным.

Цель исследования – оценить результаты комплексного лечения больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование вошли 28 пациентов с диагнозом «местно-распространенный рак слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух», которым с 2017 по 2023 г. проведена индукционная полихимиотерапия по схеме TPF с внутриартериальным введением цисплатина и доцетаксела и последующим лучевым или химиолучевым лечением. Первичной конечной точкой исследования были показатели общей и безрецидивной выживаемости, вторичными конечными точками – частота объективного ответа, токсичность и возможность сохранения органа.

Результаты. Медиана наблюдения оказалась равной 19,1 мес. Общая 1-летняя выживаемость всех больных составила 85,7 % (пациентов с заболеванием стадии T3 – 100 %, T4a – 92,7 %, T4b – 55,6 %), безрецидивная 1-летняя выживаемость – 66,7 % (пациентов с заболеванием стадии T3 – 75 %, T4a – 71,4 %, T4b – 50 %). Частота объективного ответа после внутриартериальной химиотерапии оказалась раной 85,2 %. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования значительно не различались у пациентов с полным, частичным ответами и стабилизацией заболевания. Однако у больных с полным клиническим ответом после окончания химиолучевого лечения 1-летняя общая выживаемость составила 100 % ($p = 0,009$), выживаемость без прогрессирования – 90 % ($p < 0,001$). Основными нежелательными явлениями были нейтропения (35,7 % случаев), неврологические осложнения (10,7 % случаев). У 35,7 % пациентов с инвазией опухоли в орбиту выживаемость с сохраненной функцией зрения на 1-м году наблюдения составила 80 %, при этом ни одному пациенту не потребовалось расширенно-комбинированное хирургическое вмешательство с экзентерацией орбиты.

Заключение. Применение регионарной индукционной внутриартериальной химиотерапии в комплексном лечении пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух демонстрирует высокие эффективность и уровень полных клинических ответов, довольно низкую токсичность и позволяет сохранить функцию органа зрения у большинства больных.

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

Для цитирования: Выжигина Б.Б., Кропотов М.А., Долгушин Б.И. и др. Внутриаартериальная регионарная химиотерапия в лечении больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):48–57. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-48-57>

Intra-arterial chemotherapy for locally advanced nasal cavity and sinonasal tract cancers

B.B. Vyzhigina¹, M.A. Kropotov¹, B.I. Dolgushin¹, D.A. Safarov¹, I.V. Pogrebnyakov¹, M.T. Isaeva², I.A. Trofimov¹

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

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

Contacts: Bella Borisovna Vyzhigina vyz.bella@gmail.com

Introduction. Malignant tumors of the nasal cavity and sinonasal tract are rare, less than 3 % of all of the head and neck malignant neoplasm. The leading treatment is combined methods with surgery as a first step. However, operation is limited in a locally advanced process due to requires the use of complex reconstructive techniques and removal of aesthetic and functionally important structures. In this regard, the interest of specialists is understandable in use of organ-preserving techniques with comparable oncological results. Intra-arterial chemotherapy has shown high effectiveness in various localizations of malignant neoplasms, so its use in locally advanced tumors of the nasal cavity and sinonasal tract seems promising.

Aim. To evaluate the results of complex treatment of patients with locally advanced cancer of the nasal cavity and sinonasal tract using induction intra-arterial chemotherapy.

Materials and methods. The study included 28 from 2017 to 2023 with locally advanced cancer of the nasal cavity and sinonasal tract underwent TPF induction intra-arterial chemotherapy, followed by radiation or chemoradiotherapy. The primary endpoint of the study was survival, secondary – objective response rate, treatment toxicity and the possibility of organ preservation.

Results. The median follow-up was 19.1 months. We obtained results for all patients of 1-year overall survival – 85.7 % (T3 – 100 %, T4a – 92.7 %, T4b – 55.6 %), and 1-year progression-free survival – 66.7 % (T3 – 75 %, T4a – 71.4 %, T4b – 50 %), respectively. The response rate after intra-arterial chemotherapy was 85.2 %. Overall survival and progression-free survival did not differ significantly between patients with complete response, partial response, and stable disease. However, in patients with a complete response after chemoradiotherapy, 1-year overall survival was 100 % ($p = 0.009$) and progression-free survival – 90 % ($p < 0.001$). The main side effect in patients in the study was the development of neutropenia (35.7 %), and occurrence of neurological complications was noted in 10.7 %. Of the 35.7 % of patients with tumor orbital invasion, survival with preserved visual function in the first year of life was 80 %; all patients retained vision; as a result of treatment, not a single patient underwent surgery with exenteration.

Conclusion. Induction intra-arterial chemotherapy in treatment of patients with locally advanced cancer of the nasal cavity and sinonasal tract demonstrates high efficiency and a high level of complete responses with a fairly low level of toxicity, and also allows preserve the eye function for the majority of patients.

Keywords: induction chemotherapy, intra-arterial chemotherapy, squamous cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma, nasal cavity and sinonasal tract cancer

For citation: Vyzhigina B.B., Kropotov M.A., Dolgushin B.I. et al. Intra-arterial chemotherapy for locally advanced nasal cavity and sinonasal tract cancers. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):48–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-48-57>

Введение

Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух (ПНИПП) – редко встречающаяся патология, которая составляет менее 3 % всех злокачественных опухолей головы и шеи (0,556 случая на 100 тыс. населения в год) [1, 2]. Схожая тенденция наблюдается и в России: ежегодно выявляют около 600 случаев рака ПНИПП [3]. Опухоли данной локализации могут иметь различные морфологические формы, однако превалирует плоскоклеточный рак (57–80 % случаев). Реже встречаются злокачественные

новообразования малых слюнных желез, синоназальная недифференцированная карцинома, а также меланома слизистой оболочки полости носа [4, 5].

Более 70 % пациентов обращаются к специалистам уже с местно-распространенной формой заболевания в связи с его неспецифичными ранними проявлениями: ринорея, заложенность носа, периодические носовые кровотечения [6–8]. Симптомы запущенного заболевания коррелируют с локализацией и распространенностью опухоли: птоз, anosmia или краниальная нейропатия при поражении орбиты и области передней

черепной ямки, нейропатия черепных нервов с последующей диплопией и парестезией лица при распространении на латеральную костную стенку в кавернозные синусы [9].

Стандартом лечения местно-распространенного рака ПНИПП является комбинированное и комплексное лечение с хирургическим вмешательством на первом этапе. У такого подхода есть немало оснований. В первую очередь нужно отметить низкий уровень регионарного и отдаленного метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки ПНИПП и его преимущественно локальное течение. Так, регионарные метастазы при первичном обследовании выявляются у 9,1 % больных, отдаленные — лишь у 1,9 % больных, однако при местно-распространенных опухолях Т4 они могут быть обнаружены у 21,9 % пациентов [10, 11].

Хирургическое вмешательство зачастую включает обширную краниофациальную резекцию, которая требует проведения реконструктивно-пластического этапа и зачастую сочетается с экзентерацией орбиты, что приводит к выраженному снижению качества жизни пациентов [12]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных с данной нозологией всех стадий составляет 50–60 %, IV стадии, по данным различных авторов, — от 17 до 40 % [13–15, 16], а 5-летняя ОВ после химиолучевого лечения при местно-распространенном опухолевом процессе — 41–50 % [13, 17].

В настоящее время с развитием интервенционных технологий широко используются варианты химиолучевой терапии с внутриартериальным введением химиопрепаратов. В ряде исследований сообщалось, что эффективность этого органосохраняющего подхода не уступает результатам комбинированного лечения [18–20].

Цель исследования — оценить результаты комплексного лечения больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки ПНИПП с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии.

Материалы и методы

В нашем исследовании на базе Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина проанализирован опыт применения индукционной внутриартериальной химиотерапии в комбинированном лечении пациентов с местно-распространенным раком слизистых оболочек ПНИПП. В про- и ретроспективное исследования включены 28 больных с данной патологией, проходивших лечение в этом центре с 2017 по 2023 г.

В исследовании участвовали 14 мужчин и 14 женщин, средний возраст которых составил 49 лет (35–64 года). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Состояние 96 % больных по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) оценено в 1 балл. Опухоли

стадии Т4 диагностированы у 82,1 % пациентов, участвовавших в исследовании. При этом у 35,7 % больных первично отмечена инвазия мягких тканей орбиты. У 25 % пациентов по данным клинического обследования выявлено поражение регионарных лимфатических узлов. Всем больным выполнена биопсия, диагноз морфологически подтвержден. В 68 % случаев выявлен плоскоклеточный рак, в 32 % — аденокистозный рак.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	Число пациентов, абс, (%) Number of patients, abs, (%)
Пол: Gender:	
женский female	14 (50)
мужской male	14 (50)
Статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale status:	
ECOG 1	27 (96)
ECOG 2	1 (4)
Стадия: Stage:	
II	1 (3,6)
III	4 (14,3)
IVA	14 (50)
IVB	9 (32,1)
T-стадия: T-stage:	
T2	1 (3,6)
T3	4 (14,3)
T4a	14 (50)
T4b	9 (32,1)
N-стадия: N-stage:	
cN0	21 (75)
cN1	5 (17,9)
cN2b	2 (7,1)
Морфологический тип опухоли: Morphological type of tumor:	
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	19 (67,9)
аденокистозный рак adenocystic cancer	9 (32,1)
Распространение опухоли за срединную линию Tumor spread beyond the midline	18 (64)
Инвазия в орбиту Invasion into orbit	10 (35,7)

Пациентам проводили индукционную химиотерапию (ХТ) по схеме ТРФ: цисплатин в дозе 60 мг/м² в 1-й день + доцетаксел в дозе 60 мг/м² в 1-й день внутриаартериально + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно капельно во 2–5-й дни в виде 96-часовой инфузии. Катетеризацию бедренной артерии выполняли по методике Сельдингера, параллельно проводили инфузию тиосульфата натрия. Всем пациентам назначали 2–3 курса индукционной регионарной внутриаартериальной химиотерапии (РВАХТ) с интервалом в 21 день. После оценки эффекта проводили химиолучевую или лучевую терапию (ЛТ) в радикальной дозе до суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр на первичный очаг и 50–66 Гр на зоны регионарного лимфотока в режиме стандартного фракционирования.

Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений IBM SPSS Statistics 27.0.1 International Business Machines Corporation (IBM) (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Описательные статистики представлены в виде общего числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных. Анализ выживаемости выполняли с помощью метода Каплана–Майера и логрангового теста с использованием 95 % доверительного интервала. Показатели выживаемости оценивались от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине или до последнего контакта с ним.

Результаты

Основным источником кровоснабжения злокачественных опухолей данной локализации являются дистальные отделы наружной сонной артерии, такие как верхнечелюстная, крыловидно-небная артерии, а также глазная артерия (35,7 % случаев) (рис. 1). В 8 (26,6 %) случаях для обработки опухолевого очага использован 1 артериальный бассейн, в 9 (32,1 %) — 2 артериальных бассейна, в 11 (39,3 %) — 3 источника кровоснабжения опухоли. У большинства пациентов ($n = 24$; 85,7 %) инфузия химиопрепарата выполнялась с одной стороны, однако в ряде случаев, при переходе на контралатеральную сторону или индивидуальных особенностях кровотока, ее проводили с двух сторон ($n = 4$; 14,3 %). В 46,4 % случаев требовалось перераспределение кровотока путем постоянной или временной эмболизации.

В 14 (50 %) случаях проводили 3 курса индукционной РВАХТ, в 11 (39,3 %) — 2 курса, в 3 (10,7 %) — 4 курса. Клинический ответ на терапию оценивали по результатам позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), или КТ с внутривенным контрастированием в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1,

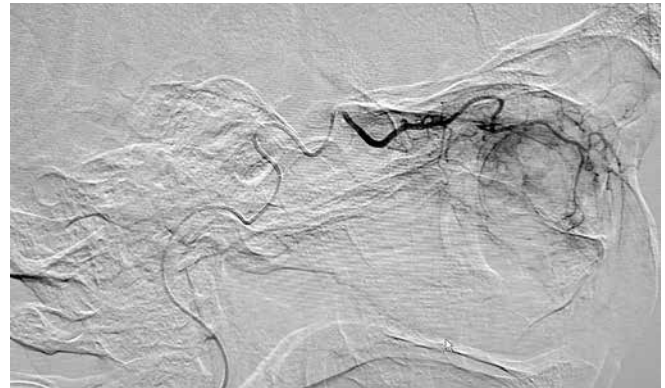


Рис. 1. Диагностическая ангиограмма, правая боковая проекция. Селективная катетеризация правой глазной артерии

Fig. 1. Diagnostic angiogram, right lateral view. Selective catheterization of the right ophthalmic artery

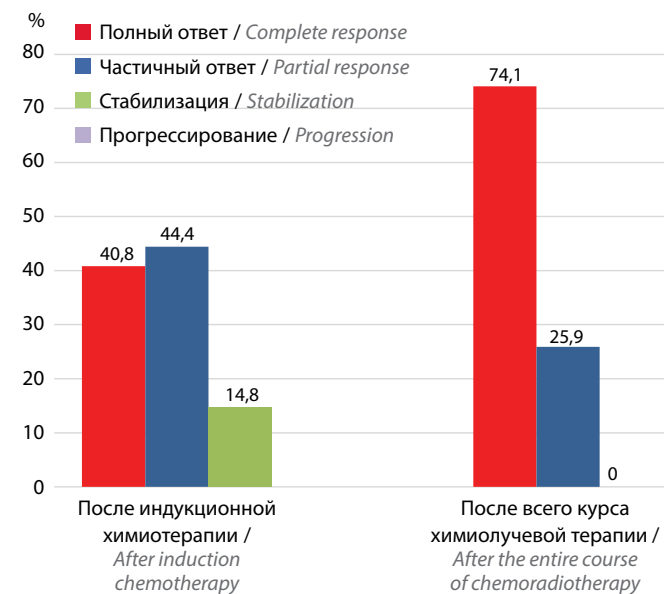


Рис. 2. Частота объективного ответа на терапию

Fig. 2. Frequency of objective response to therapy

RECIST 1.1). Уменьшение размеров новообразования на 30 % и более зафиксировано у 12 (44,4 %) пациентов: у 4 из них — с опухолью Т4b. Стабилизация заболевания отмечена у 5 больных (14,8 %): у 2 — с опухолью Т4а, у 3 — с опухолью Т4b [3] (рис. 2).

Далее в зависимости от клинического ответа опухоли на индукционную химиотерапию пациентам проводили ЛТ (21,4 % случаев) или химиолучевую терапию с регионарным введением цисплатина (75 % случаев). У 1 (3,6 %) пациентки не оценивали эффект РВАХТ в связи с развитием септических осложнений, приведших к летальному исходу.

Проводили ЛТ с модуляцией интенсивности на первичный очаг в СОД 66–70 Гр, на лимфатические узлы ипсилатеральной зоны — 50–66 Гр, на контралатеральную сторону — 50–60 Гр.

Клинический ответ на все лечение также оценивали на основании результатов ПЭТ-КТ или КТ с внутривенным контрастированием, которые выполняли через 8–12 нед после его проведения. По окончании терапии полный ответ (ПО) отмечен у 21 (74,1 %) пациента, частичный (ЧО) – у 6 (25,9 %). У всех больных с ЧО были опухоли стадии T4: у 3 – T4a, у 3 – T4b. Из 25 % пациентов с N+, включенных в исследование, по данным ПЭТ-КТ и ультразвукового исследования лимфатических узлов, в 71,4 % случаев выявлена полная регрессия, в 28,6 % – ЧО.

Токсичность оценивалась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений (версия 5.0). Частота развития осложнений в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлена в табл. 2. У 35,7 % пациентов отмечена нейтропения III–IV степени. Одна больная умерла от фебрильной нейтропении, в связи с чем клинический ответ не оценивали. У 10,7 % пациентов отмечено развитие тяжелой диареи. В 50 % случаев зафиксирована частичная алоpecia, связанная с суперселективным введением препарата. Такие неврологические осложнения, как транзиторная ишемическая атака, выпадение полей зрения на стороне проведенного лечения и потеря зрения отмечены у 3 (10,7 %) пациентов.

Все пациенты наблюдались каждые 3 мес в 1-й год и каждые 6 мес в дальнейшем. Медиана наблюдения составила 19,1 мес (12,7–36,6 мес). Однолетняя ОВ

для всех больных составила 85,7 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 66,7 % (рис. 3). Медианы ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнуты. Также мы оценили показатели ОВ и БРВ в зависимости от распространенности первичной опухоли (рис. 4). Однолетняя ОВ при опухолях T3, T4a и T4b составила 100, 92,7 и 55,6 % соответственно, 1-летняя ВБП – 75, 71,4 и 50 % соответственно.

Морфологический вариант опухоли не влиял на клинический эффект. Так, у больных с аденокистозным раком показатели ОВ ($p = 0,904$) и БРВ ($p = 0,914$) не были более высокими. Мы оценили ОВ и БРВ пациентов в зависимости от клинического ответа на индукционную РВАХТ. Однолетняя ОВ при ПО, ЧО и стабилизации заболевания составили 100, 83,3 и 75 % соответственно ($p = 0,333$), 1-летняя ВБП – 90,9; 74 и 55,3 % соответственно ($p = 0,707$). Таким образом, пациенты, которые достигли полного клинического ответа на все лечение, имели значимо лучшие показатели ОВ и БРВ по сравнению с пациентами с частичным клиническим ответом. Однолетняя ОВ больных с полным и ЧО составила 100 и 50 % соответственно ($p = 0,009$), 1-летняя ВБП больных с ПО – 90 %. У всех пациентов с ЧО выявлено прогрессирование заболевания в 1-й год наблюдения ($p < 0,001$) (рис. 5).

Из 21 (74,1 %) пациента, у которых наблюдался ПО опухоли на лечение, у 5 (25 %) больных выявлено прогрессирование заболевания. Одной пациентке

Таблица 2. Частота развития побочных эффектов в зависимости от степени дифференцировки опухоли, n (%)

Table 2. The frequency of complications depending on the degree of tumor differentiation, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Алоpecia Alopecia	1 (3,6)	9 (32,1)	13 (46,4)	1 (3,6)
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	14 (50,0)	8 (28,6)	2 (7,1)	0 (0)
Мукозит Mucositis	7 (25,0)	11 (39,3)	3 (10,7)	0 (0)
Диарея Diarrhea	15 (53,6)	3 (10,7)	3 (10,7)	0 (0)
Нейтропения Neutropenia	9 (32,1)	5 (17,9)	6 (21,4)	4 (14,3)
Дисфагия Dysphagy	0 (0)	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0)
Анемия Anemia	10 (35,7)	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0)
Нефротоксичность Nephrotoxicity	1 (3,6)	3 (10,7)	1 (3,6)	0 (0)
Ототоксичность Ototoxicity	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)

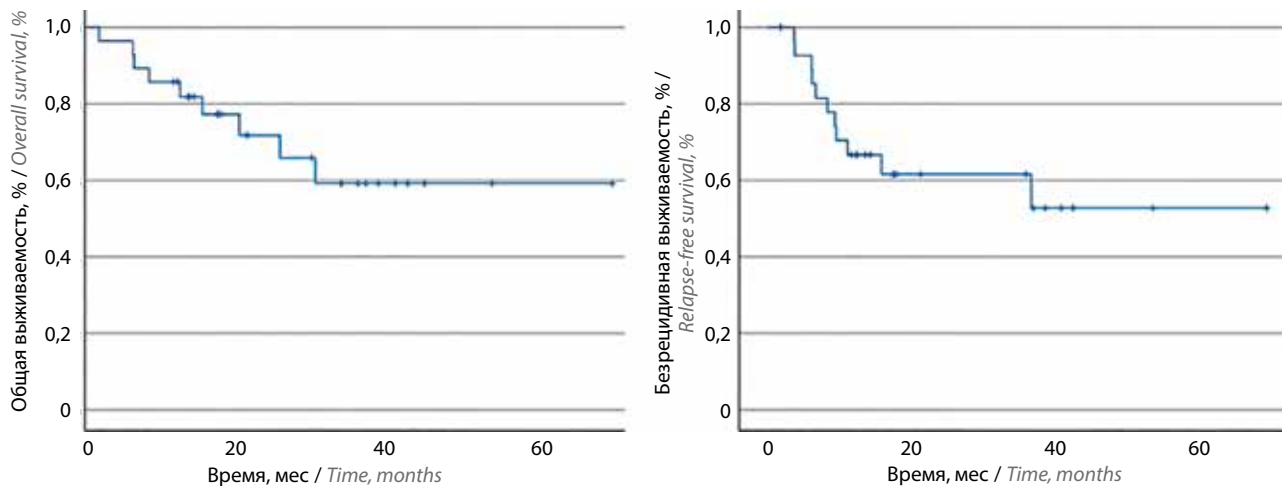


Рис. 3. Общая и безрецидивная выживаемость всех пациентов, включенных в исследование

Fig. 3. Overall and progression-free survival for all patients

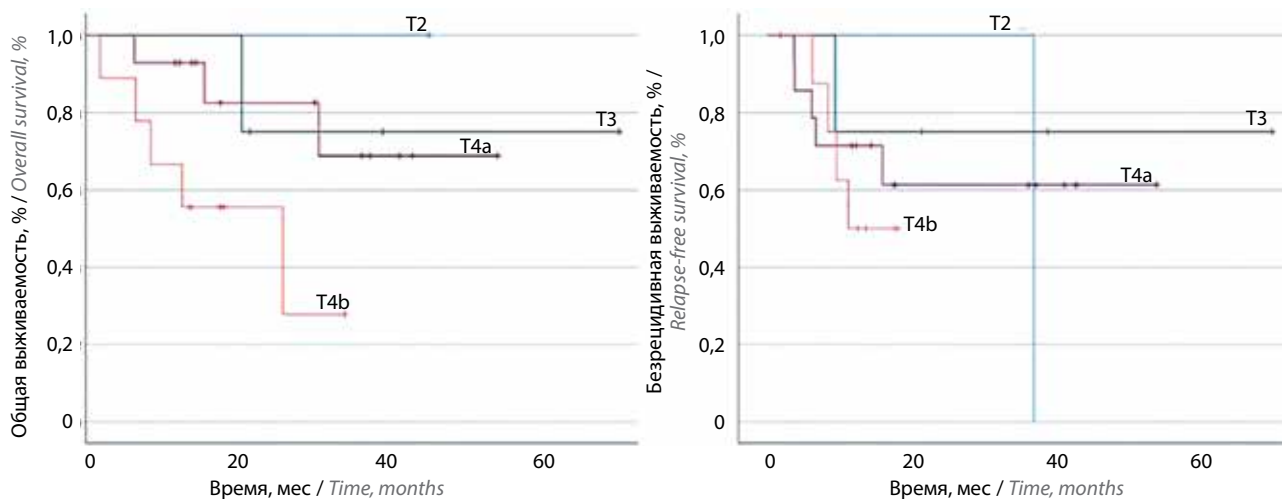


Рис. 4. Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от T-стадии

Fig. 4. Overall and progression-free survival rate according to T-stage

выполнено хирургическое лечение в объеме эндоназального удаления опухоли. В дальнейшем она находилась в ремиссии, без признаков прогрессирования заболевания. Пациентам с нерезектабельным локальным рецидивом ($n = 2$), а также с выявленными отдаленными метастазами ($n = 2$) проведена ХТ. Двум пациентам из группы больных с ЧО опухоли на все лечение ($n = 6$; 25,9 %) назначена 2-я линия ХТ, трем в связи с отказом от дальнейшего лечения – симптоматическая терапия. Одной больной с опухолью T4b стадии и вовлечением в патологический процесс стенок глазницы выполнено хирургическое лечение без экзентерации орбиты. В настоящий момент пациентка находится под наблюдением, без признаков прогрессирования заболевания (33,6 мес).

В исследование вошли 10 (35,7 %) пациентов с инвазией опухоли в орбиту, у всех отмечен объективный

ответ на лечение. Ни одному больному не потребовалось проведение расширенно-комбинированного хирургического вмешательства с экзентерацией орбиты. Выживаемость с сохранением функции органа зрения на 1-м году жизни составила 80 %.

Обсуждение

Стандартом лечения пациентов с местно-распространенным раком ПНИПП является комбинированное лечение с хирургическим вмешательством на первом этапе и последующей ЛТ. Частота инвазии опухоли в стенки и мягкие ткани орбиты варьирует от 50 до 80 % в зависимости от локализации новообразования [21]. Следовательно, инвазия опухоли в орбиту требует проведения экзентерации с целью достижения чистых краев резекции и приводит к серьезным функциональным и эстетическим нарушениям.

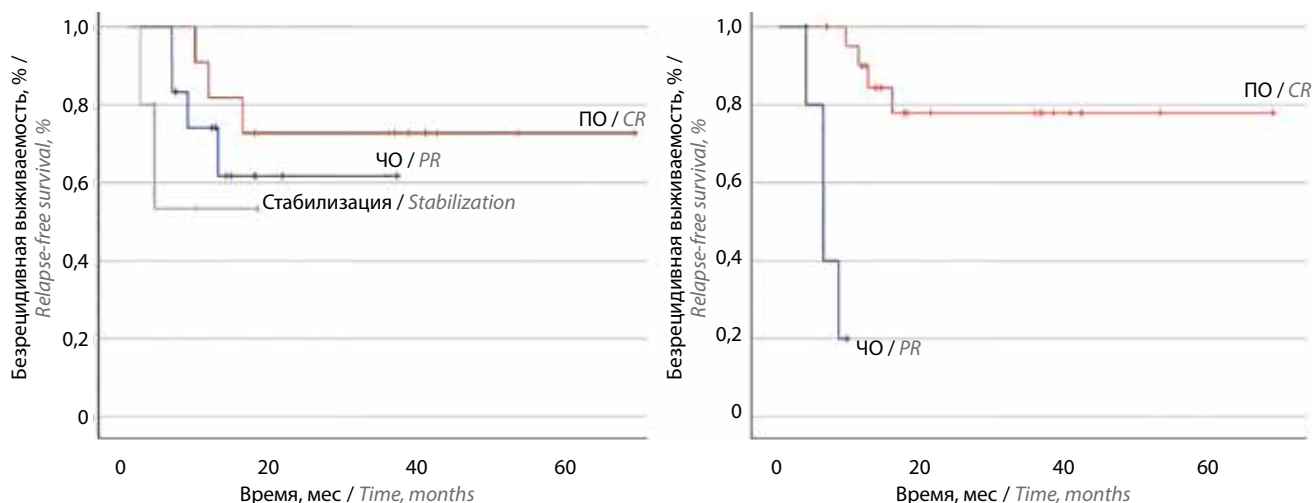


Рис. 5. Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от клинического ответа опухоли на индукционную химио- и химиолучевую терапию. ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ

Fig. 5. Recurrence-free survival rates depending on the clinical response of the tumor to induction chemotherapy and chemoradiotherapy. CR — complete response; PR — partial response

H.S. Won и соавт. исследовали клинический ответ опухоли после проведения индукционной внутриартериальной и системной ХТ [22]. Частота объективного ответа составила 70 и 53 % соответственно. Далее больным с объективным ответом проведено хирургическое лечение. В итоге большинству пациентов удалось сохранить орбиту. Однако с учетом малой выборки достоверных различий в отношении возможности ее сохранения между группами внутриартериальной и системной ХТ не выявлено. Авторы пришли к выводу, что индукционная ХТ при местно-распространенном раке верхнечелюстной пазухи увеличивает вероятность полной резекции с сохранением орбиты.

За последнее 10 лет опубликовано много работ, посвященных консервативному органосохраняющему лечению с использованием индукционной ХТ пациентов с раком ПНИПП [16, 23–26]. В Онкологическом центре М.Д. Андерсона Техасского университета (M.D. Anderson Cancer Center) проведено крупное ретроспективное исследование с включением 123 больных местно-распространенным раком ПНИПП, у 89 % из которых диагностировано заболевание T4 стадии [27]. В исследовании Т.И. Дешкиной и соавт. 22 пациентам проводили 3–6 курсов ХТ по схеме DCF [26]. Частота объективного ответа в первом исследовании составила 57 %, во втором — 71 %, при этом частота полной регрессии оказалась равной 5 и 14 % соответственно. Приведенные данные не позволяют рассматривать системную индукционную ХТ как эффективную опцию лечения этой группы больных, в связи с чем предложено использовать регионарную ХТ, которая показала лучшую частоту объективного ответа. Частота объективного ответа может достигать 100 %, как в исследованиях Н. Ashida и соавт. [28] и Т. Kaneko

и соавт. [29] (в основном за счет частоты ПО — 70 и 83,8 % соответственно). Мы подтвердили результаты зарубежных авторов: частота объективного ответа при регионарном введении химиопрепаратов составила 85,2 %. При этом частота ПО и ЧО была практически идентичной: 40,8 и 44,4 % соответственно.

Клинический ответ опухоли на неoadъювантную ХТ может выступать прогностическим фактором для ОВ и БРВ, что было продемонстрировано в ряде исследований [16, 25, 30]. В работе М. Turri-Zanoni и соавт. [30] у пациентов с объективным ответом на периперационную ХТ отмечены значимо лучшие показатели 5-летней ОВ (93,8 и 17,8 % соответственно; $p < 0,0001$) и ВБП (72,1 и 15 % соответственно; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами со стабилизацией или прогрессированием заболевания. Прогрессирование опухоли на фоне проводимого лечения является неблагоприятным фактором прогноза по сравнению с ЧО и стабилизацией заболевания: 2-летняя ОВ составила 33,3 % против 68,2 % ($p = 0,028$), 2-летняя ВБП — 39,6 % против 75,6 % ($p = 0,0021$) [27]. В ходе нашего исследования получены данные 1-летней ОВ и ВБП при ПО, ЧО и стабилизации, что, однако, значимо не повлияло на результаты лечения. Возможно, это обусловлено малым числом наблюдений. Дополнительно мы оценили клинический ответ опухоли на химиолучевую терапию. Однолетняя ОВ при ПО и ЧО составила 100 и 50 % соответственно ($p = 0,009$), 1-летняя ВБП — 90 и 0 % соответственно ($p < 0,001$).

В наше исследование вошли 35,7 % пациентов с распространением опухоли в орбиту. В последующем ни одному больному не потребовалось оперативное вмешательство с ее экзентерацией. В 1-й год наблюдения живы без признаков нарушения зрения 80 %

пациентов с инвазией опухоли в орбиту. В крупном исследовании M. Turri-Zanoni и соавт. [30] 76,6 % больных проведено органосохраняющее лечение без экзентерации орбиты. Наиболее частыми осложнениями комплексного лечения были энтофтальм, диплопия, развитие катаракты. Существует мнение, что суперселективная катетеризация глазной артерии может привести к потере зрения. Однако получены и другие данные. В ретроспективном исследовании S.D. Liao и соавт. [31] за длительный период (с 1988 по 2012 г.) проанализированы 20 гистологических препаратов пациентов, которым выполнена экзентерация орбиты после комплексного лечения с индукционной внутриартериальной ХТ на первом этапе. Авторы пришли к выводу, что проведение такой терапии через наружную сонную артерию безопасно и вызывает минимальное повреждение структур глаза, что не связано с количеством курсов ХТ.

Двухлетняя выживаемость после комбинированного лечения с системной индукционной ХТ при местно-распространенном раке ПНИПП варьирует: ОВ составила 61 %, ВБП — 70 % [27, 32]. У пациентов с нерезектабельным процессом прогноз заведомо хуже: 2-летняя ОВ равна 41 % при системной [23] и 50 % при внутриартериальной [33] ХТ. Двухлетние ОВ и ВБП после внутриартериальной ХТ на первом этапе консервативного лечения у пациентов с исследуемой нозологией составили 75,5 и 63 % соответственно [27] и позволяют сохранить эти значения на плато для 5-летней ОВ и ВБП (67,9 и 65,8 % соответственно) [34]. С учетом того, что медианы ОВ и ВБП в нашем исследовании не были достигнуты, продолжение наблюдения выглядит многообещающе. Возможно, при дальнейшем наблюдении результаты будут сопоставимы.

Следует отметить, что нежелательные явления несколько различаются при проведении системной и внутриартериальной ХТ. Химиотерапия по схеме DCF имеет довольно широкий спектр побочных эффектов. Так, по данным различных авторов, при системной ХТ более чем у 50 % пациентов возникает тяжелая нейтропения, зачастую приводящая к септическим осложнениям [25, 32]. Мы также знаем, что у многих больных развиваются тяжелые повреждения желудочно-кишечного тракта, и около 10 % больных умирают от различных осложнений лечения. При внутриартериальной

ХТ тяжелая токсичность (grade 3 и выше) отмечается у 25 % пациентов. В основном она представлена тяжелыми мукозитами, тошнотой и рвотой [34]. К специфическим нежелательным явлениям внутриартериальной ХТ относят развитие тромбоэмболических и неврологических осложнений, которые в среднем возникают у 1–8 % пациентов [34]. Эти осложнения связаны с введением катетера. Мы столкнулись с развитием транзиторной ишемической атаки у 1 (3,6 %) пациента, который был госпитализирован в профильный стационар и, несмотря на это, смог закончить противоопухолевое лечение.

Таким образом, проведение регионарной индукционной полихимиотерапии при местно-распространенном раке ПНИПП позволяет добиться объективного ответа опухоли на лечение в 85,2 % случаев: в 40,8 % случаев получен ПО, в 44,4 % — ЧО. При последующем проведении ЛТ объективный ответ на терапию отмечается у всех больных, при этом в основном наблюдается ПО (74,1 % случаев), что приводит к значимым различиям в показателях ОВ и БРВ пациентов с ПО и ЧО: 1-летняя ОВ составила 100 и 50 % соответственно ($p = 0,009$), 1-летняя ВБП — 90 и 0 % соответственно ($p < 0,001$). В итоге 1-летние ОВ и БРВ всех больных оказались равными: 85,7 и 66,7 % соответственно. При этом при проведении регионарной ХТ отмечался более мягкий спектр нежелательных явлений по сравнению с аналогичными режимами системного лечения. Согласно данным нашего исследования консервативное органосохраняющее лечение приводит к излечению большинства пациентов с местно-распространенным раком ПНИПП.

Заключение

Проведение регионарной индукционной внутриартериальной ХТ у пациентов с местно-распространенным раком ПНИПП позволяет добиться выраженного объективного ответа опухоли на лечение с оптимальными онкологическими результатами. Однолетняя выживаемость с сохранением функции органа зрения в нашем исследовании составила 80 %, что позволило обеспечить высокий уровень качества жизни, физическую и социальную активность больных. Кроме того, профиль токсичности РВАХТ позволяет расширить показания к ее применению.

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

1. Abdou R., Baredes S. Population-based results in the management of sinonasal and ventral skull base malignancies. *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50(2):481–97. DOI: 10.1016/j.otc.2016.12.019
2. Sanghvi S., Khan M.N., Patel N.R. et al. Epidemiology of sinonasal squamous cell carcinoma: a comprehensive analysis of 4994 patients. *Laryngoscope* 2014;124(1):76–83. DOI: 10.1002/lary.24264
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. (In Russ.).
4. Dooley L., Shah J. Management of the neck in maxillary sinus carcinomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;23(2):107–14. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000138
5. Thompson L.D.R., Bishop J.A. Update from the 5th edition of the World Health Organization Classification of head and neck tumors: nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. *Head Neck Pathol* 2022;16(1):1–18. DOI: 10.1007/s12105-021-01406-5
6. Thawani R., Kim M.S., Arastu A. et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):72–112. DOI: 10.3322/caac.21752
7. Makino T., Tachibana T., Kariya S. et al. Pathological evaluation of radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin for maxillary sinus cancer. *Auris Nasus Larynx* 2020;47(5):881–6. DOI: 10.1016/j.anl.2020.04.004
8. Dubal P.M., Bhojwani A., Patel T.D. et al. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: a population-based analysis. *Laryngoscope* 2016;126(2):399–404. DOI: 10.1002/lary.25601
9. Llorente J.L., Lopez F., Suarez C., Hermesen M.A. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(8):460–72. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.97
10. Unsal A.A., Dubal P.M., Patel T.D. et al. Squamous cell carcinoma of the nasal cavity: a population-based analysis. *Laryngoscope* 2016;126(3):560–5. DOI: 10.1002/lary.25531
11. Homma A., Hayashi R., Matsuura K. et al. Lymph node metastasis in T4 maxillary sinus squamous cell carcinoma: incidence and treatment outcome. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1706–10. DOI: 10.1245/s10434-014-3544-6
12. Endo H., Takayama K., Mitsudo K. et al. Proton beam therapy in combination with intra-arterial infusion chemotherapy for T4 squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva. *Cancers (Basel)* 2018;10(9):333. DOI: 10.3390/cancers10090333
13. Jafari A., Shen S.A., Qualliotine J.R. et al. Impact of margin status on survival after surgery for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9(10):1205–11. DOI: 10.1002/alr.22415
14. Guntinas-Lichius O. et al. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: a single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(2):222–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.033
15. Santos M.R., Servato J.P., Cardoso S.V. et al. Squamous cell carcinoma at maxillary sinus: clinicopathologic data in a single Brazilian institution with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(12):8823–32.
16. Farrell N.F., Mace J.C., Detwiller K.Y. et al. Predictors of survival outcomes in sinonasal squamous cell carcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021;11(6):1001–11. DOI: 10.1002/alr.22737
17. Kuo P., Manes R.P., Schwam Z.G., Judson B.L. Survival outcomes for combined modality therapy for sinonasal undifferentiated carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156(1):132–6. DOI: 10.1177/0194599816670146
18. Robbins K.T., Storniolo A.M., Kerber C. et al. Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2113–20. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.10.2113
19. Mukai Y., Hayashi Y., Koike I. et al. Impact of superselective intra-arterial and systemic chemoradiotherapy for gingival carcinoma; analysis of treatment outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer* 2020;20(1):1154. DOI: 10.1186/s12885-020-07638-y
20. Homma A., Nakamaru Y., Sakashita T. et al. Management for squamous cell carcinoma of the nasal cavity and ethmoid sinus: a single institution experience. *Auris Nasus Larynx* 2015;42(5):377–81. DOI: 10.1016/j.anl.2015.02.005
21. Chatelet F., Simon F., Bedarida V. et al. Surgical Management of Sinonasal Cancers: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):3995. DOI: 10.3390/cancers13163995
22. Hye Sung Won, Sang Hoon Chun et al. Treatment outcome of maxillary sinus cancer. *Rare Tumors* 2009;1(2):e36. DOI: 10.4081/rt.2009.e36
23. Noronha V., Patil V.M., Joshi A. et al. Induction chemotherapy in technically unresectable locally advanced carcinoma of maxillary sinus. *Chemother Res Pract* 2014;2014:487872. DOI: 10.1155/2014/487872
24. Hirakawa H., Hanai N., Ozawa T. et al. Prognostic impact of pathological response to neoadjuvant chemotherapy followed by definitive surgery in sinonasal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(Suppl. 1):E1305–11. DOI: 10.1002/hed.24217
25. Ock C.Y., Keam B., Kim T.M. et al. Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity: a role in organ preservation. *Korean J Intern Med* 2016;31(3):570–8. DOI: 10.3904/kjim.2015.020
26. Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Геворков А.Р. и др. Результаты комплексного лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа с использованием индукционной химиотерапии. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(4):10–6. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-10-16
27. Deshkina T.I., Bolotina L.V., Gevorkov A.R. et al. Results of complex treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity using induction chemotherapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):10–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-10-16
28. Abdelmeguid A.S., Teeramattwanich W., Roberts D.B. et al. Neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 2021;127(11):1788–95. DOI: 10.1002/cncr.33452
29. Ashida H., Igarashi T., Nozawa Y. et al. Imaging predictor of ophthalmic involvement in maxillary sinus cancer during super selective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy (RADPLAT). *Head Face Med* 2021;17(1):34. DOI: 10.1186/s13005-021-00285-z
30. Kaneko T., Tada Y., Maruya S. et al. Intra-arterial chemoradiation therapy with weekly low-dose cisplatin for squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(6):697–704. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.03.009
31. Won H.S., Chun S.H., Kim B.S. et al. Multidisciplinary treatment algorithm for the management of sinonasal cancers with orbital invasion: a retrospective study. *Head Neck* 2019;41(8):2777–88. DOI: 10.1002/hed.25759
32. Liao S.D., Erickson B.P., Kapila N. et al. Histopathologic observations of eyes in exenterated orbits after neoadjuvant intra-arterial cytoreductive chemotherapy for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2021;37(3):274–9. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001808

32. Sanders I.W. et al. Sequential TPF chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer a retrospective analysis of toxicity and outcomes. *Scott Med J* 2014;59(1):50–5. DOI: 10.1177/0036933013518153
33. Abe T., Saito S., Iino M. et al. Results of definitive radiotherapy with concurrent chemotherapy for maxillary sinus carcinomas with neck lymph node metastasis. *J Radiat Res* 2021;62(1):104–9. DOI: 10.1093/jrr/rraa120
34. Homma A., Sakashita T., Yoshida D.R. et al. Superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer. *Br J Cancer* 2013;109(12):2980–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.663

Вклад авторов

Б.Б. Выжигина: написание текста статьи, проведение исследовательской работы, анализ данных, статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала;

М.А. Кропотов: разработка концепции исследования, научное редактирование;

Д.А. Сафаров: разработка концепции исследования, сбор клинического материала, научное редактирование, подготовка иллюстративного материала;

И.В. Погребняков, Б.И. Долгушин: консультирование, редактирование;

М.Т. Исаева, И.А. Трофимов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

B.B. Vyzhigina: article writing, conducting research work, data analysis, preparation of illustrative materials;

M.A. Kropotov: development of the research concept, scientific editing;

D.A. Safarov: development of the research concept, collection of clinical material, scientific editing, preparation of illustrative materials;

B.I. Dolgushin, I.V. Pogrebnyakov: consulting, scientific editing;

M.T. Isaeva, I.A. Trofimov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Б. Выжигина / B.B. Vyzhigina: <https://orcid.org/0000-0002-3275-2886>

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

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

М.Т. Исаева / M.T. Isaeva: <https://orcid.org/0009-0009-7906-881X>

И.В. Погребняков / I.V. Pogrebnyakov: <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>

Б.И. Долгушин / B.I. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

И.А. Трофимов / I.A. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>

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 комитетами 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 committees of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 19.01.2024. **Принята к публикации:** 30.01.2024.

Article submitted: 19.01.2024. **Accepted for publication:** 30.01.2024.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-58-64>

Маркеры онкологического прогноза при хирургическом лечении плоскоклеточного рака полости рта

А.И. Стукань^{1,2}, Д.Е. Кульбакин³, Т.Ю. Семиглазова^{2,4}, Я.В. Швейковская⁵, Е.А. Нефедова⁵, И.И. Асеева⁵

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 14б

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

На прогрессирование опухолевого процесса при опухолях головы и шеи могут оказывать влияние характеристики локального и системного иммунного ответа, в том числе особенности развития системной воспалительной реакции при хирургических вмешательствах. Продемонстрирована зависимость прогноза пациентов со злокачественными новообразованиями от предоперационного общесоматического статуса и характера послеоперационных осложнений именно с учетом развития системной воспалительной реакции, провоцирующей рецидивирование и прогрессирование опухолевого процесса. Для выбора верной стратегии лечения больных раком полости рта необходимо изучить взаимодействие типичной воспалительной реакции и особенностей репаративных процессов в условиях онкологического процесса. Установлено, что хронизация воспалительной реакции, связанная с М2-поляризацией макрофагов, способствует прогрессированию опухолевого процесса, причем степень системного воспаления коррелирует с результатами лечения. Также необходимо выявлять факторы развития послеоперационных осложнений, влияющих на хронизацию воспаления. К ним могут относиться общесоматический статус и нутритивный статус пациентов, сопутствующие заболевания и индексы системного воспаления. Очевидно, что на улучшение результатов хирургического лечения больных раком полости рта при этих условиях способны повлиять различные способы управления воспалительной реакцией, в том числе особенности выполнения реконструктивно-пластического этапа, улучшение предоперационного общесоматического и нутритивного статусов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости рта, послеоперационные осложнения, системная воспалительная реакция, управление воспалительной реакцией, трансплантат

Для цитирования: Стукань А.И., Кульбакин Д.Е., Семиглазова Т.Ю. и др. Маркеры онкологического прогноза при хирургическом лечении плоскоклеточного рака полости рта. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):58–64. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-58-64>

Markers of oncological prognosis in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma

A.I. Stukan^{1,2}, D.E. Kulbakin³, T.Y. Semiglazova^{2,4}, Ya. V. Shvaykovskaya⁵, E.A. Nefedova⁵, I.I. Aseeva⁵

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia;

⁴I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁵Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia

Contacts: Anastasia Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

The progression of head and neck squamous cell cancer (HNSCC) may be influenced by the characteristics of the local and systemic immune response, including the peculiarities of systemic inflammatory response during surgical interventions. The dependence of the prognosis of cancer patients on the preoperative general somatic status and postoperative complications is demonstrated precisely through the prism of a systemic inflammation development promoting the progression of oncological process. It is necessary to study the interaction of a typical inflammatory reaction and the features of reparative processes to understand the correct treatment strategy for patients with oral cancer in the conditions of the existing oncological process. It was found that chronization of inflammation is associated with M2-macrophage polarization which contributes to the tumor progression. And systemic inflammation indices correlate with treatment results. It is also necessary to identify prognostic factors of postoperative complications that affect the chronization of inflammation. They may include the general somatic and nutritional status of patients, concomitant diseases and indices of systemic inflammation. It is obvious that improving the results of surgical treatment of patients with oral cancer can be influenced by various ways of managing the inflammatory response, including the peculiarities of performing the reconstructive interventions and improving the preoperative general somatic and nutritional status.

Keywords: squamous cell carcinoma of the oral cavity, postoperative complications, systemic inflammatory response, modulation of inflammation, graft

For citation: Stukan A.I., Kulbakin D.E., Semiglazova T.Y.: et al. Markers of oncological prognosis in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):58–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-58-64>

Введение

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что для улучшения результатов лечения и увеличения продолжительности жизни у крайне сложной категории больных плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) важно понимать многогранность опухолевого процесса. Существенное влияние на развитие и прогрессирование данной патологии могут оказывать характеристики системной воспалительной реакции. Все больше клинических данных свидетельствуют о воздействии методов лечения злокачественного образования на динамику опухолевого процесса, в том числе в связи с модуляцией иммунной воспалительной реакции организма.

Большой интерес представляют данные о влиянии хирургического вмешательства на онкологические результаты терапии, которое обусловлено особенностями развития иммунной супрессии в ответ на прямое повреждение тканей, а также возникновением послеоперационных осложнений (ПООС) ввиду коморбидности пациента, инфицирования, характеристики онкологического процесса. Это свидетельствует о целесообразности изучения особенностей воспалительной реакции и репаративных процессов слизистой оболочки полости рта, оценки прогностической роли воспалительного процесса при хирургическом лечении рака полости рта, а также способов управления воспалительной реакцией для улучшения результатов терапии. Очевидно, что в случае нарушения репаративных процессов слизистой оболочки полости рта возможны хронизация воспаления и возникновение ПООС [1]. При этом хро-

ническое воспаление за счет иммунного дисбаланса негативно влияет на отдаленные результаты лечения ПРГШ.

Слизистая оболочка полости рта характеризуется быстрым заживлением повреждений с минимальным образованием рубцов. Причиной этого могут служить малые иммунореактивность слизистой в процессе заживления и инфильтрация макрофагами, Т-лимфоцитами (Т-ЛФ) и нейтрофилами [2]. Также эпителий полости рта демонстрирует более низкую экспрессию гена трансформирующего фактора роста β -1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1), профибротического и провоспалительного цитокина, играющего роль в образовании гипертрофических рубцов во время заживления [3]. Большое значение в регенеративных процессах слизистой оболочки полости рта имеет своеобразное микроокружение, сформированное микрофлорой полости рта [4]. Как известно, патогенез заживления раневой поверхности включает 4 фазы: гемостаз, воспаление, пролиферацию и ремоделирование. Влияние компонентов экстрацеллюлярного матрикса вызывает активацию тромбоцитов, инициируя каскад гемостаза. Сгустки фибрина и фибронектина являются предварительной матрицей для клеточной миграции. После начальной фазы гемостаза рана подвергается воспалительной инфильтрации в ответ на действие хемокинов в месте повреждения [4–6].

Во время ранней фазы воспаления нейтрофилы секретируют цитокины и факторы роста для привлечения иммунных клеток, включая моноциты, которые инициируют эпителизацию. Далее нейтрофилы покидают раневое ложе путем экстрюзии, апоптоза и фагоцитоза,

однако в некоторых случаях может наблюдаться персистенция нейтрофилов, что формирует хронически незаживающую рану за счет выработки протеазы [7]. Примерно через 48–72 ч после травмы моноциты мигрируют в рану и дифференцируются в макрофаги — доминирующие типы клеток во время фазы заживления — в первую очередь за счет провоспалительного M1-поляризованного типа. Макрофаги секретируют интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) и TGF- β , управляющие миграцией кератиноцитов и фибробластов в раневое ложе [5]. На поздней стадии воспаления макрофаги приводят к пролиферации ткани при поляризации в противовоспалительный M2-фенотип, продолжая секретировать регенеративные цитокины. Восстановление сосудистой стенки и ремоделирование грануляционной ткани также происходят с помощью M2-макрофагов. Фибробласты мигрируют во временный матрикс и являются неотъемлемой частью ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, синтезируя матриксные белки, коллаген и фибронектин, для обеспечения структурной целостности заживающей ткани [6, 8–12]. В некоторых случаях при заживлении раны длительность описанных фаз изменяется, что приводит к нарушению регенерации тканей [4, 6]. Очевидно, что компоненты воспалительной реакции — особенности клеточного состава и цитокиновый профиль — при заживлении раневой поверхности в условиях онкологического процесса могут повысить инвазивность и миграционную способность опухолевых клеток.

Патогенез воспалительной реакции и супрессии иммунного ответа при хирургическом лечении плоскоклеточного рака полости рта

Несмотря на то, что механизм взаимодействия системного воспаления и канцерогенеза изучен не полностью, показано влияние маркеров системного воспаления (systemic inflammatory markers, SIM) на продолжительность жизни пациентов с ПРГШ. Хроническая воспалительная реакция способствует инициации и прогрессированию опухолевого процесса, причем степень системного воспаления коррелирует с результатами лечения [9, 13, 14]. Нейтрофилы проявляют противоопухолевую активность одновременно с промотированием опухолевого роста в микроокружении опухоли. Они ограничивают ее рост за счет прямого влияния — антителозависимой клеточной цитотоксичности и активации иммунных клеток. При этом раковые клетки индуцируют системную активацию нейтрофильных ловушек внеклеточного матрикса, что приводит к усилению адгезии, разрушению базальной мембраны, инвазии опухолевых клеток и метастазированию.

Цитокины нейтрофилов, включая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), FGF2, онкостатин М, матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMP) и эластазу, участвуют в хронизации воспаления и прогрессировании рака [9]. Кроме того, нейтрофилы связаны с подавлением клеточного звена иммунного ответа ввиду того, что нейтрофильная эластаза может ингибировать рекрутирование Т-ЛФ в очаги воспаления. Также показан механизм подавления Т-ЛФ миелоидными супрессивными клетками путем секреции активных форм кислорода и аргиназы [14]. Тромбоциты могут взаимодействовать с опухолевыми клетками, обеспечивая механическую защиту, способствуя пролиферации и метастазированию и увеличивая уровень ангиогенеза и проницаемость сосудистой стенки. Они защищают раковые клетки от иммунологического надзора, снижая цитотоксическую активность естественных киллеров. Низкий уровень ЛФ может лежать в основе дисфункции иммунного ответа из-за гибели этих клеток. Высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (отношение нейтрофилов к ЛФ, neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (отношение тромбоцитов к ЛФ, platelets-to-lymphocytes ratio, PLR) также являются результатом относительной лимфопении. Опухолеассоциированные макрофаги и миелоидные супрессивные клетки влияют на образование поля канцеризации, генерируя активные формы кислорода, которые создают иммуносупрессивную среду. Это позволяет предраковым клеткам пролиферировать, приобретая злокачественный фенотип.

В нескольких исследованиях показана связь между низким лимфоцитарно-моноцитарным индексом (отношение ЛФ к моноцитам, lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) и высоким риском развития рецидива. Макрофаги также влияют на инвазию опухоли и метастазирование в связи с выработкой протеаз, расщепляющих компоненты внеклеточного матрикса, способствуя ангио- и лимфогенезу. Это может объяснить более слабую, но все же значимую, связь между низким индексом LMR и риском развития метастазов в лимфатические узлы. Тромбоциты также вносят значительный вклад в процесс метастазирования. Показатель PLR может быть суррогатным маркером метастатического потенциала клеток и предиктором ответа на индукционную химиотерапию у пациентов с ПРГШ [9].

Прогностическая роль факторов риска развития послеоперационных осложнений при лечении рака головы и шеи

Профилактика и лечение ПООС являются важными аспектами хирургического лечения ПРГШ в связи с их прогностическим влиянием на онкологические результаты. При реконструкции свободным лоскутом

крайне важно добиться снижения риска возникновения ПООС, что может повысить выживаемость пациентов. Согласно данным литературы частота развития ПООС после реконструкции свободным лоскутом варьирует от 15 до 62 %. В большинстве случаев описаны ретроспективные исследования, основанные на медицинской документации, базах данных и регистрах. При этом возникновение и тяжесть осложнений обычно не определены или описаны недостаточно подробно [15].

К прогностическим факторам риска развития ПООС относят показатели предоперационного статуса больных ПРГШ: индексы хрупкости (frailty index), сопутствующей патологии (коморбидности) по шкале Kaplan–Feinstein, индексы коморбидности ПРГШ Вашингтонского университета (Washington University head and neck comorbidity index, WUHNCI) и коморбидности взрослых пациентов 27 (Adult comorbidity evaluation-27, ACE-27). Индекс коморбидности ACE-27 включает 12 категорий и 27 подкатегорий, каждая из которых характеризует заболевание систем кровообращения, дыхания, пищеварения или нервной системы, а также его тяжесть. Он является релевантной системой подсчета баллов при оперативном вмешательстве по поводу ПРГШ. Оценка ACE-27 >1 балла достоверно связана с развитием осложнений и означает, что более 2 сопутствующих заболеваний или тяжелая сопутствующая патология негативно влияют на показатели безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости [16]. Хирургическое лечение пациентов с онкологическим заболеванием с необходимостью реконструкции свободным лоскутом часто сопряжено с более высоким риском возникновения интраоперационного или послеоперационного кровотечения, которое может потребовать переливания компонентов крови и привести к осложнениям. Гемотрансфузия считается важным фактором неблагоприятных непосредственных онкологических результатов после хирургического вмешательства. Так, у больных раком полости рта, которым не проводились гемотрансфузии, выявлено увеличение 5-летней ОВ почти на 30 % по сравнению с больными, которым требовалось переливание компонентов крови [17].

Пациенты с распространенным раком полости рта зачастую имеют низкий предоперационный нутритивный статус, что способствует возникновению ПООС и сокращению продолжительности жизни. К потенциальным прогностическим факторам, снижающим показатели ОВ, относятся артериальная гипертензия, потеря массы тела перед операцией, время операции ≥ 8 ч, гемотрансфузии и ПООС. Разработана прогностическая номограмма в отношении риска возникновения ПООС после реконструкции свободным лоскутом, рассчитанная по общему баллу с использованием показателей индекса ACE-27, потери массы тела, локализации опухоли, Т-стадии, продолжительности операции и типа антибиотикопрофилактики [16].

Прогностическое значение маркеров системной воспалительной реакции при хирургическом лечении рака полости рта

При плоскоклеточном раке полости рта (ПРПР) высокий дооперационный уровень С-реактивного белка (СРБ) связан со снижением показателей ОВ [18, 19]. Однако, по другим данным, не выявлено корреляции между предоперационным уровнем СРБ и прогрессированием заболевания [20]. В качестве прогностических маркеров при ПРПР предложено использовать несколько комбинированных показателей SIM, включая NLR, LMR, PLR и концентрацию альбумина (Alb). Также учитываются индексы системного воспалительного ответа (systemic inflammation response index, SIRI) (соотношение произведения абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов к абсолютному количеству ЛФ) и системного иммунного воспаления (systemic immune inflammation index, SII) (соотношение произведения абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов к абсолютному количеству ЛФ) [9, 21]. Однако в литературе описаны расхождения в прогностическом влиянии SIM в отношении показателей выживаемости при ПРПР. В исследовании F. Diao и соавт. показано, что более высокое значение индекса SII указывает на снижение показателей ОВ и БРВ [22]. Н. Као и соавт. представили номограмму, включавшую NLR и Alb, для прогнозирования ОВ у пациентов с ПРПР [23]. По данным H.S. Ong и соавт., только LMR и PLR были независимыми прогностическими факторами для показателей ОВ и БРВ при раке языка ранней стадии (T1N0 или pT2N0) [24]. S. Lee и соавт. выявили, что NLR является независимым прогностическим фактором как для ОВ, так и для БРВ у пациентов с ПРПР. При этом система стадирования, включавшая категории pT, pN, pNI и NLR, показала прогностическую значимость. Исследование D. Mattavelli и соавт. также продемонстрировало, что значение NLR влияло на показатели выживаемости пациентов с раком полости рта [25]. Однако большинство пороговых значений NLR и PLR были получены преимущественно для пациентов с ПРПР в азиатской популяции [26]. Данные о российской популяции пациентов ограничены [27, 28].

Соотношение СРБ и Alb — CAR (отношение С-реактивного белка к альбумину, C-reactive protein (CRP)/albumin (Alb) ratio) является новым прогностическим маркером, ассоциированным с воспалением при онкологических заболеваниях [26, 29, 30]. Секретция провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 и IL-6, и хемокина NF- κ B (транскрипционный ядерный фактор каппа В — nuclear factor kappa B) опухолевыми клетками и инфильтрирующими опухоль ЛФ стимулирует выработку СРБ гепатоцитами, причем его синтез регулируется провоспалительными цитокинами, особенно IL-6, в связи с чем высокий уровень СРБ указывает на активность опухолевого процесса [29]. Уровень

сывороточного Alb используется в качестве показателя нутритивного статуса пациента. Низкое его содержание связано с низкими показателями выживаемости при различных видах рака, включая ПРГШ [13, 26, 29, 30]. При этом системная воспалительная реакция имеет большую прогностическую ценность, чем нутритивный статус. Высокое содержание СРБ ($\geq 4,15$), как и гипоальбуминемия, ассоциировалось с худшим прогнозом пациентов с ПРПР. Пороговые индексы NLR, SIRI, SII, LMR и CAR-маркеров по данным ROC-анализа характеризуются умеренной предсказательной способностью в отношении снижения продолжительности жизни пациентов [9, 21].

Управление воспалительной реакцией при использовании трансплантатов в челюстно-лицевой области

Способы управления воспалительным процессом и регенерацией активно изучаются в челюстно-лицевой хирургии и, вероятно, могут использоваться при оперативных вмешательствах. Для улучшения остеоинтеграции разработаны технологии модификации структуры и поверхности зубного имплантата. Однако показано, что участники системной воспалительной реакции при хирургическом вмешательстве и применении трансплантата повышают инвазивный и миграционный потенциалы опухолевых клеток [31]. Большинство исследований в области замещения костной ткани сосредоточены на остеобластах, а не на иммунных клетках. При этом стратегии остеоиммунотензии ограничены изменениями размеров пор, структуры трансплантатов и свойств поверхности. Хотя эти модификации показали хорошие результаты в производстве зубных имплантатов, точный молекулярный механизм улучшения выживаемости клеток костных трансплантатов до сих пор не выяснен и может быть неприемлем для хирургии и реконструкции при онкологическом процессе. Пористость трансплантата тесно связана с концентрацией кислорода и поступлением питательных веществ ввиду влияния на ангиогенез, который замедляется при уменьшении размера пор (90–120 мкм по сравнению с 300 мкм) [32, 33].

Таким образом, очевидно, что модификация структуры и химического состава костного трансплантата повышает уровень иммунотензии, способствуя соблюдению баланса регенерации и ограничения опухо-

левой прогрессии [34, 35]. При этом поверхности зубных имплантатов, поляризующие макрофаги в сторону M1-подтипа, ухудшают остеоинтеграцию, а появление шероховатости может активировать прорегенеративные M2-макрофаги [36–39]. Гидрофильные поверхности неблагоприятны для прикрепления макрофагов, однако выработка провоспалительных цитокинов значительно усиливается именно на таких поверхностях [40, 41]. Как известно, макрофаг является ключевой клеткой для процесса заживления и усиливает неоваскуляризацию через переход от M1- к M2-поляризации [42]. Макрофаги типа M1 и M2 преобладают через 1–5 и 4–10 дней после трансплантации соответственно [43]. Макрофаги чувствительны к требованиям окружающей среды, поэтому их фенотип отличается высокой лабильностью. Показана роль антиоксидантов в поляризации M2-макрофагов и ускорении ангиогенеза. M2-поляризованные макрофаги включают подтипы M2a, M2b и M2c, а их индукторами являются интерлейкин-4 (IL-4), IL-10, интерлейкин-13 (IL-13) и стероидные гормоны. При этом онкологический процесс связан именно с M2-поляризованными макрофагами, а вероятной стратегией управления воспалительной реакцией является применение индукторов M1-макрофагов — интерферона γ (IFN- γ), LPS липополисахарида (LPS) и фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor, TNF- α). Активация Toll-подобных рецепторов также индуцирует макрофаги типа M1 [37, 44].

Заключение

По данным исследований, не вызывает сомнений большая прогностическая роль участников и компонентов системной воспалительной реакции на этапе хирургического вмешательства при раке полости рта. При этом на формирование системного воспаления оказывают дополнительное влияние предоперационный общесоматический и нутритивный статусы пациентов, а также ПООС и особенности реконструктивно-пластического этапа. В связи с малой изученностью некоторых механизмов заживления ран сложно понять степень воздействия воспалительной реакции на прогрессирование опухолевого процесса при хирургическом лечении опухолей головы и шеи. Однако представленные данные свидетельствуют о возможности управления данной реакцией для улучшения онкологических результатов терапии рака полости рта.

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

- Choi S.K., Mattke S., Gordon H. et al. Development of a model to predict healing of chronic wounds within 12 weeks. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2020;9(9):516–24. DOI: 10.1089/wound.2019.1091
- Chen L., Arbieve Z.H., Guo S. et al. Positional differences in the wound transcriptome of skin and oral mucosa. *BMC Genomics* 2010;11:471. DOI: 10.1186/1471-2164-11-471
- Turabelidze A., Guo S., Chunget Y.A. et al. Intrinsic differences between oral and skin keratinocytes. *PLOS One* 2014;9(9):e101480. DOI: 10.1371/journal.pone.0101480
- Toma A.I., Fuller J.M., Willett N.J. et al. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res* 2021;236:17–34. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.06.003
- Politis P., Schoenaers J., Jacobs R. et al. Wound healing problems in the mouth. *Front Physiol* 2016;7:507. DOI: 10.3389/fphys.2016.00507
- Funato N., Moriyama K., Baba Y. et al. Evidence for apoptosis induction in myofibroblasts during palatal mucoperiosteal repair. *J Dent Res* 1999;78(9):1511–7. DOI: 10.1177/00220345990780090501
- Eming S.A., Hammerschmidt M., Krieg T. et al. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2009;20:517–27. DOI: 10.1016/j.semcdb.2009.04.009
- Des Jardins-Park H., Mascharak Sh., Chinta M.S. et al. The spectrum of scarring in craniofacial wound repair. *Front Physiol* 2019;10:322. DOI: 10.3389/fphys.2019.00322
- Boscolo-Rizzo P., D'Alessandro A., Polesel J. et al. Different inflammatory blood markers correlate with specific outcomes in incident HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2022;22(1):243. DOI: 10.1186/s12885-022-09327-4
- Velnar T., Bailey T., Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009;37(5):1528–42. DOI: 10.1177/147323000903700531
- Schultz G.S., Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 2009;17(2):153–62. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00466.x
- Lobmann R., Schultz G., Lehnert H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. *Diabetes Care* 2005;28(2):461–71. DOI: 10.2337/diacare.28.2.461
- Yamagata K., Fukuzawa S., Ishibashi-Kanno N. et al. Association between the C-reactive protein/albumin ratio and prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Scientific Rep* 2021;11(1):5446. DOI: 10.1038/s41598-021-83362-2
- Gabrilovich D.G., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009;9(3):162–74. DOI: 10.1038/nri2506
- Li D., Wang Ch., Wei W. et al. Postoperative complications of free flap reconstruction in moderate-advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective cohort study based on real-world data. *Front Oncol* 2022;12:792462. DOI: 10.3389/fonc.2022.792462
- Lin P.C., Kuo P.J., Kuo S.Ch. et al. Risk factors associated with postoperative complications of free anterolateral thigh flap placement in patients with head and neck cancer: analysis of propensity score-matched cohorts. *Microsurgery* 2020;40(5):538–44. DOI: 10.1002/micr.30587
- Spanier G., Böttcher J., Gerken M. et al. Prognostic. Value of perioperative red blood cell transfusion and anemia on survival and recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;107:104773. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104773
- Giannoudis P.V., Smith M.R., Evans R.T. et al. Serum CRP and IL-6 levels after trauma: not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta Orthop Scand* 1998;69(2):184–8. DOI: 10.3109/17453679809117625
- Khandavilli S.D., Ceallach P.O., Lloyd C.J. et al. Serum C-reactive protein as a prognostic indicator in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2009;45(10):912–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.03.015
- Kruse A.L., Luebbers H.T., Gratz K.W. C-reactive protein levels: a prognostic marker for patients with head and neck cancer? *Head Neck Oncol* 2010;2:21. DOI: 10.1186/1758-3284-2-21
- Lee S., Kim D.W., Kwon S. Prognostic value of systemic inflammatory markers for oral cancer patients based on the 8th edition of AJCC staging system. *Sci Rep* 2020;10(1):12111. DOI: 10.1038/s41598-020-68991-3
- Diao P., Wu Y., Li J. et al. Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma after curative resection. *J Transl Med* 2018;16:365. DOI: 10.1186/s12967-018-1742-x
- Kao S.C., Pavlakis N., Harvie R. et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2010;16(23):5805–13. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2245
- Ong H.S., Gokavarapu S., Wang L.Z. et al. Low pretreatment lymphocyte-monocyte ratio and high platelet-lymphocyte ratio indicate poor cancer outcome in early tongue cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(8):1762–74. DOI: 10.1016/j.joms.2016.12.023
- Mattavelli D., Lombardi D., Missale F. et al. Prognostic nomograms in oral squamous cell carcinoma: The negative impact of low neutrophil to lymphocyte ratio. *Front Oncol* 2019;9:339. DOI: 10.3389/fonc.2019.00339
- Liu X., Sun X., Liu J. et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Transl Oncol* 2015;8(4):339–45. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.06.006
- Кутукова С.И., Беляк Н.П., Ивасюкова Ю.В. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. *Медицинский алфавит* 2021;10:28–34. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34
- Kutukova S.I., Belyak N.P., Ivaskova Yu.V. The prognostic role of systemic inflammation factors in the course of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet* 2021;10:28–34. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34
- Кутукова С.И., Беляк Н.П., Ивасюкова Ю.В. Системное воспаление в течении аденогенного рака слюнных желез. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова* 2022;29(3):74–80. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80
- Kutukova S.I., Belyak N.P., Ivaskova Yu.V. Systemic inflammation during adenogenic cancer of the salivary glands. *Uchenye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University* 2022;29(3):74–80. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80
- Kudou K., Saeki H., Nakashima Y. et al. C-reactive protein/albumin ratio is a poor prognostic factor of esophagogastric junction and upper gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(2):355–63. DOI: 10.1111/jgh.14442
- Crumley A.B.C., Stuart R.C., McKernan M. et al. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? *World J Surg* 2010;34(10):2393–8. DOI: 10.1007/s00268-010-0641-y
- Takebe J., Champagne C.M., Offenbacher Ishibashi S.K. et al. Titanium surface topography alters cell shape and modulates bone morphogenetic protein 2 expression in the J774A.1 macrophage cell

- line. J Biomed Mater Res Part A 2003;64(2):207–16. DOI: 10.1002/jbm.a.10275
32. Laschke M.W., Harder Y., Amon M. et al. Angiogenesis in tissue engineering: breathing life into constructed tissue substitutes. Tissue Eng 2006;12(8):2093–104. DOI: 10.1089/ten.2006.12.2093
33. Kuboki Y., Jin Q., Kikuchi M. et al. Geometry of artificial ECM: sizes of pores controlling phenotype expression in BMP-induced osteogenesis and chondrogenesis. Connect Tissue Res 2002; 43(2–3):529–34. DOI: 10.1080/03008200290001104
34. Wu G., Liu Y., Iizuka T. et al. The effect of a slow mode of BMP-2 delivery on the inflammatory response provoked by bone-defect-filling polymeric scaffolds. Biomaterials 2010;31(29):7485–93. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.06.037
35. Suarato G., Bertorelli R., Athanassiou A. Borrowing from nature: biopolymers and biocomposites as smart wound care materials. Front Bioeng Biotechnol 2018;6:137. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00137
36. Refai A.K., Textor M., Brunette D.M. et al. Effect of titanium surface topography on macrophage activation and secretion of proinflammatory cytokines and chemokines. J Biomed Mater Res A 2004;70(2):194–205. DOI: 10.1002/jbm.a.30075
37. Mendonça G., Mendonça D.B., Aragão F.J. et al. Advancing dental implant surface technology – from micron- to nanotopography. Biomaterials 2008;29(28):3822–35. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.012
38. Ma Q.L., Zhao L.Z., Liu R.R. et al. Improved implant osseointegration of a nanostructured titanium surface *via* mediation of macrophage polarization. Biomaterials 2014;35(37):9853–67. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.08.025
39. Paul N.E., Skazik C., Harwardt M. et al. Topographical control of human macrophages by a regularly microstructured polyvinylidene fluoride surface. Biomaterials 2008;29(30):4056–64. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.07.010
40. Jones J.A., Chang D.T., Meyerson H. et al. Proteomic analysis and quantification of cytokines and chemokines from biomaterial surface-adherent macrophages and foreign body giant cells. Biomed Mater Res Part A 2007;83(3):585–96. DOI: 10.1002/jbm.a.31221
41. Yun J.K., DeFife K., Colton E. et al. Human monocyte/macrophage adhesion and cytokine production on surface-modified poly(tetrafluoroethylene/hexafluoropropylene) polymers with and without protein preadsorption. J Biomed Mater Res 1995;29(2):257–68. DOI: 10.1002/jbm.820290217
42. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol 2008;8:958–69. DOI: 10.1038/nri2448
43. Arnold L., Henry A., Poron F. et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. J Exp Med 2007;204(5): 1057–69. DOI: 10.1084/jem.20070075
44. Kim S.G. Immunomodulation for maxillofacial reconstructive surgery Kim Maxillofac Plast Reconstr Surg 2020;42(1):5. DOI: 10.1186/s40902-020-00249-4

Вклад авторов

А.И. Стукань, Д.Е. Кульбакин: написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи;

Т.Ю. Семиглазова: разработка концепции статьи, научное редактирование;

Я.В. Швейковская, Е.А. Нefeldова: обзор литературы по теме статьи;

Authors' contribution

A.I. Stukan, D.E. Kulbakin: article writing, literature review on the topic of the article;

T.Yu. Semiglazova: development of the concept of the article, scientific editing;

Ya.V. Shvaykovskaya, E.A. Nefeldova: literature review on the topic of the article;

I.I. Aseeva: review of the literature on the topic of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

Я.В. Швейковская / Ya.V. Shvaykovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6882-3896>

Е.А. Нefeldова / E.A. Nefeldova: <https://orcid.org/0000-0002-5035-4486>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.01.2024. **Принята к публикации:** 29.01.2024.

Article submitted: 15.01.2024. **Accepted for publication:** 29.01.2024.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-65-72>

Устранение дефектов средней зоны лица после хирургического лечения распространенных опухолей основания черепа

И.Ю. Белов¹, Н.А. Примак², Н.К. Самочерных², К.А. Чижова², И.А. Курносов¹, С.Я. Чеботарев², Д.А. Гуляев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Никита Александрович Самочерных nikitasam97@gmail.com

Введение. Основной причиной возникновения послеоперационных дефектов средней зоны лица является хирургическое лечение злокачественных опухолей основания черепа с обширным экстракраниальным распространением. Эти новообразования имеют широкую инвазию, поэтому их необходимо удалять вместе с содержимым анатомических образований. Основной метод лечения таких опухолей – комбинированный с проведением радикальной операции.

Цель исследования – провести ретроспективный анализ результатов хирургического лечения больных с распространенными злокачественными опухолями основания черепа, оценить возможности применения различных видов пластического закрытия дефектов основания черепа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 139 больных с опухолями средней зоны лица в возрасте от 14 до 77 лет, прооперированных за период с 1995 по 2023 г. Радикальные операции выполнены по поводу различных по гистологической структуре новообразований. Все способы реконструкции дефектов средней зоны лица, возникших после удаления краниофациальных опухолей, мы разделили на 2 группы. В 1-й группе выполнялась пластика дефекта лоскутами с находящихся поблизости от дефекта анатомических зон, во 2-й группе – лоскутами с отдаленных анатомических зон.

Результаты. В послеоперационном периоде мы не наблюдали грубых рубцовых деформаций лица, нарушений функций жевания и глотания за счет рубцовых контрактур жевательной мускулатуры. Титановая сетка для реконструкции использовалась в 68 (48,9 %) случаях. Костно-надкостнично-апоневротический лоскут применялся в 5 случаях, из них в 3 (3,8 % от общего числа пациентов 1-й группы) – в сочетании с височной мышцей. У 62 (44,6 %) пациентов использовали торакодорзальный лоскут. При этом применяли различные методики его перемещения и комбинации с передней зубчатой мышцей. В 41 (66,1 %) случае получены хорошие косметические и функциональные результаты. Данные показатели коррелировали с адекватным выбором метода реконструкции, позволяющим устранить большинство нарушенных функций.

Заключение. Использование представленных технологий пластического закрытия пострезекционных дефектов различных отделов основания черепа, в том числе сочетающихся с обширным поражением средней зоны лица, приводит к нивелированию косметических и функциональных последствий хирургической агрессии.

Ключевые слова: реконструкция, краниофациальная хирургия, опухоли основания черепа, дефекты средней зоны лица

Для цитирования: Белов И.Ю., Примак Н.А., Самочерных Н.К. и др. Устранение дефектов средней зоны лица после хирургического лечения распространенных опухолей основания черепа. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):65–72. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-65-72>

Reconstruction of midface defects after surgical treatment of skull base tumors

I. Yu. Belov¹, N. A. Primak², N. K. Samochernykh², K. A. Chizhova², I. A. Kurnosov¹, S. Ya. Chebotarev², D. A. Gulyaev²

¹N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Saint Petersburg 197758, Russia;

²V. A. Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Nikita Alexandrovich Samochernykh nikitasam97@gmail.com

Introduction. Surgical treatment of malignant skull base tumors with extensive extracranial spread is the main cause of postoperative defects in the midface. Surgical treatment of these patients is very difficult since these tumors require removal along with the contents of the anatomical formations. The main method of treatment for such tumors is combined, including radical surgery.

Aim. To perform a retrospective analysis of the results of surgical treatment of patients with anatomically widespread malignant skull base tumors and evaluate the possibility of using various types of closure of skull base defects.

Materials and methods. The study is based on a retrospective analysis of medical records of 139 patients with midface tumors aged 14 to 77 years, operated from 1995 to 2023. Histological structure of the tumors was different. We divided all methods of reconstruction of midface defects into two groups. In the Group 1, plastic closure of the defect was performed using flaps from anatomical areas located close to the defect. In the Group 2, reconstruction was performed using flaps from distant anatomical areas.

Results. In the postoperative period, we did not observe gross cicatricial face deformities, impaired chewing and swallowing functions due to cicatricial contractures of chewing muscles. Titanium mesh for reconstruction was used in 68 (48.9 %) cases. The osteoperiosteal aponeurotic flap was used in 5 cases, of which in 3 (3.8 % of the total number of patients of the 1st group) – in combination with the temporal muscle. The thoracodorsal flap was used in 62 (44.6 %) patients. Various methods of its movement and combination with the anterior dentate muscle were used. In 41 (66.1 %) cases, good cosmetic and functional results were obtained. These indicators correlated with adequate choice of reconstruction method allowing elimination of most of the impaired functions.

Keywords: reconstruction, craniofacial surgery, skull base tumors, midface defects

For citation: Belov I.Yu., Primak N.A., Samochernykh N.K. et al. Reconstruction of midface defects after surgical treatment of skull base tumors. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):65–72. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-65-72>

Введение

Основной причиной возникновения послеоперационных дефектов средней зоны лица является хирургическое лечение злокачественных опухолей основания черепа с обширным экстракраниальным распространением, которые составляют от 0,2 до 3 % всех новообразований головы и шеи [1, 2]. В последние годы отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости злокачественными опухолями основания черепа, что связано с увеличением средней продолжительности жизни в развитых странах мира и, как следствие, с увеличением доли людей пожилого возраста [3]. Так, заболеваемость данной патологией населения России составляет в среднем 0,6 случая на 100 тыс. в год; в США ежегодно диагностируются почти 2000 новых случаев рака полости носа и околоносовых пазух [1]. В большинстве наблюдений (70–80 %) это плоскоклеточный рак с вторичным поражением переднего или передне-латерального основания черепа. Реже диагностируются эстезионейробластомы, хондросаркомы, синоназальные карциномы, аденокарциномы, базальноклеточный рак и другие злокачественные опухоли.

По данным А.В. Козлова, наиболее часто поражаются верхняя челюсть и верхнечелюстная пазуха (60–65 % случаев), реже – решетчатая кость (20–23 % случаев) и полость носа (12–20 % случаев). На долю злокачественных новообразований лобной и клиновидной пазух приходится не более 3 % случаев [2]. Мужчины и женщины заболевают одинаково часто [1].

Несмотря на то, что часть опухолей рассматриваемой группы можно отнести к новообразованиям экс-

тракраниальной локализации, по данным Национального института рака (National Cancer Institute, NCI) (США) и Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, США), 58 % больных с опухолями носа и его придаточных пазух поступают на лечение с заболеванием стадии Т3, 24 % – стадии Т4 (стадии III–IVB по шкале Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC). При этом рак решетчатого лабиринта в большинстве случаев первично локализуется в непосредственной близости к сидовидной пластинке, а опухоли верхней челюсти в 1/3 наблюдений поражают «верхний этаж» (решетчато-орбитальный угол) [4]. Таким образом, при первичной экстракраниальной локализации новообразования его интракраниальное распространение является проявлением истории течения онкологического процесса. По данным Н. Ziai и соавт., у 50 % таких больных имелось поражение полости черепа с инфильтрацией твердой мозговой оболочки [5–7].

Хирургическое лечение пациентов с распространенными злокачественными опухолями представляет сложность, поскольку для них характерна широкая инвазия (например, в подвисочную, крылонебную ямки и на боковую стенку носоглотки) и требуется удаление новообразования вместе с содержимым этих анатомических образований, а также крыловидным отростком клиновидной кости и нередко ветвью нижней челюсти.

Стандартом лечения таких опухолей является комбинированный метод с проведением радикальной операции. Лучевая и химиотерапия как самостоятельные методы в настоящее время дают обнадеживающие

результаты лишь при лимфоэпителиальных образованиях. Показатели выживаемости после радикальных операций и лучевой терапии достигают 38–73 %, а при использовании лучевой терапии как самостоятельного метода — только 20–30 % [8, 9]. Принципиально важно, что злокачественные опухоли краниофациальной локализации склонны в большинстве случаев к местному распространению. Регионарное метастазирование встречается не так часто. В то же время отдаленные метастазы развиваются у 20–40 % больных, не получавших никакого лечения [10]. Основной причиной смерти в рассматриваемой группе является локальное распространение опухоли с поражением критических нейроваскулярных структур или молниеносное прогрессивное течение местного неопластического процесса с развитием интоксикационного синдрома и раковой кахексии. Все вышесказанное обуславливает целесообразность радикального удаления таких новообразований.

Таким образом, выполнение расширенных оперативных вмешательств в области средней зоны лица с иссечением структур переднего и среднего отделов основания черепа в ряде наблюдений является единственно возможным способом помочь больным с распространенными краниофациальными опухолями.

Цель исследования — провести ретроспективный анализ результатов хирургического лечения больных с распространенными злокачественными опухолями основания черепа, оценить возможности применения различных видов пластического закрытия дефектов основания черепа.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 139 больных с опухолями средней зоны лица в возрасте от 14 до 77 лет (средний возраст — $48 \pm 1,96$ года; 95 % доверительный интервал 28,87–72,50), прооперированных за период с 1995 по 2023 г. В исследование вошли 71 мужчина и 68 женщин. Соотношение мужчин к женщинам составило 1: 1,2. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на хирургическое вмешательство.

Всем больным проведены общеклиническое, неврологическое, рентгенорадиологическое и офтальмологическое исследования. Из анализа исключались пациенты с распространенными региональными метастазами (стадии N3a, N3b) и клиническими проявлениями отдаленных метастазов (сM1), т. е. с опухолевым процессом IVA и IVC стадий, а также с низким индексом Карновского (менее 30 %), серьезными заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации, синхронными и метакронными опухолями и психическими нарушениями, препятствующими адекватному сбору информации.

Радикальные операции на средней зоне лица были выполнены по поводу различных по гистологиче-

ской структуре опухолевых поражений. Преобладали злокачественные новообразования: эпителиальные (плоскоклеточный рак — 59 (42,4 %) случаев, мукоэпидермоидный рак — 11 (7,9 %) случаев, цилиндром — 8 (5,8 %) случаев) и соединительнотканые (саркомы — 18 (12,9 %) случаев, хордома — 7 (5 %) случаев, хондросаркома — 4 (2,9 %) случая). Доброкачественные опухоли были представлены менингиомами (11 (7,9 %) случаев), нейрофибромами (9 (6,5 %) случаев), ангиофибромами (7 (5 %) случаев), остеобластокластомами (2 (1,4 %) случая), адамантиномами — 1 больной (0,7 %), остеомами (2 (1,4 %) случая).

Хирургическое вмешательство как самостоятельный вид лечения выполнено 52 (37,4 %) больным с соединительноткаными злокачественными и доброкачественными опухолями: как первый этап комбинированного лечения — у 37 (26,6 %) пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями, как 2-й этап — у 41 (29,5 %). Всем больным данной группы проведено удаление опухоли из срединного транслокационного трансфациального доступа и его модификаций.

Все способы реконструкции дефектов средней зоны лица, возникших после удаления краниофациальных опухолей, мы разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 77 (55,4 %) пациентов, которым выполнялась пластика дефекта лоскутами с находящихся поблизости от дефекта анатомических зон, во 2-ю — 62 (44,6 %) пациента, у которых дефект замещался лоскутами с отдаленных анатомических зон. Распределение больных в зависимости от вариантов пластического закрытия представлено в табл. 1 и 2.

Ближайшие результаты хирургического лечения оценивались на основании шкал качества жизни. При этом учитывалась динамика показателей по шкалам Карновского, European Organization for Research and Treatment of Cancer core quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) и Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), а также уровень (сумма баллов) социальной адаптации пациента.

Для оценки отдаленных результатов лечения данной группы больных использовались статистические методы обработки с построением графиков выживания Каплана–Майера на основании индивидуальных карт пациентов, данные о которых вносили в электронные таблицы.

Результаты

В работе проанализированы ближайшие результаты лечения больных со злокачественными опухолями, ассоциируемые с применением определенных реконструктивных хирургических технологий, а также отдаленные результаты лечения пациентов с данной патологией, определяемые течением онкологического процесса, напряженностью противоопухолевого

Таблица 1. Распределение пациентов 1-й группы в зависимости от варианта замещения пострезекционных дефектов

Table 1. Distribution of patients of Group 1 depending on the replacement option for post-resection defects

Лоскут Flap	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Односторонний надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах Unilateral periosteal aponeurotic flap on superficial temporal vessels	34 (44,5)
Лоскут на основе височной мышцы Temporal muscle flap	29 (37,6)
«Забральный» надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах “Helmet-visor” periosteal-aponeurotic flaps on superficial temporal vessels	6 (7,7)
Костно-надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах Osteoperiosteal aponeurotic flap on superficial temporal vessels	3 (3,8)
Костно-надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах в комбинации с височной мышцей Osteoperiosteal aponeurotic flap on superficial temporal vessels in combination with temporal muscle	2 (2,5)
Надкостничный лоскут на надглазничных сосудах Periosteal flap on supraorbital vessels	3 (3,8)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>77 (100)</i>

иммунитета и взаимоотношениями в системе «больной—опухоль».

В раннем послеоперационном периоде умерли 6 больных. От эрозивного кровотечения из внутричерепной части сонной артерии скончались 2 (1,4 %) пациента (в первом случае — через 2 нед после операции, во втором — через 4 нед). У этих 2 больных проводилась резекция пораженной опухолью латеральной части нижней стенки кавернозного синуса; развились некроз торакодорзального лоскута (ТДЛ) и гнойно-септические осложнения. На 4-е и 16-е сутки после операции от полушарного ишемического инфаркта на фоне тромбоза интракавернозной части внутренней сонной артерии умерли 2 (1,4 %) пациента. Послеоперационная летальность во всех группах составила 4,3 %.

В ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах мы не наблюдали грубых рубцовых деформаций лица, нарушений функций жевания и глотания за счет рубцовых контрактур жевательной мускулатуры.

Таблица 2. Распределение пациентов 2-й группы в зависимости от варианта замещения пострезекционных дефектов

Table 2. Distribution of patients from group 2 depending on post-resection defects replacement variants

Лоскут Flap	Число пациен- тов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Перемещенный «островковый» лоскут на основе широчайшей мышцы спины Displaced “islet” flap based on the latissimus dorsi muscle	31 (50,0)
Свободный «островковый» лоскут на основе широчайшей мышцы спины с микроанастомозами Free “islet” flap based on the latissimus dorsi muscle with microanastomoses	27 (43,5)
Свободный «островковый» лоскут на основе широчайшей мышцы спины и передней зубчатой мышцы Free “islet” flap based on the broadest muscle of the back and anterior dentate muscle	4 (6,5)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>62 (100)</i>

Титановая сетка применялась в реконструкции послеоперационных дефектов средней зоны лица в 68 (48,9 %) случаях. В 38 (27,3 %) случаях ее использование сочеталось с применением нижней трети височной мышцы с венечным отростком и передним краем нижней челюсти, в 7 (5 %) — с жевательной мышцей, в 11 (7,9 %) — с надкостнично-апоневротическим лоскутом, в 8 (5,7 %) — с черепной частью височной мышцы, в 4 (2,9 %) — с черепной частью височной мышцы и ее нижней третью с венечным отростком и передним краем нижней челюсти.

В 2 (1,4 %) случаях титановую сетку пришлось удалить через 2 и 3 года с момента оперативного вмешательства. В 1 (0,7 %) случае она закрывалась жевательной мышцей, в 1 (0,7 %) — нижней третью височной мышцы с венечным отростком и передним краем нижней челюсти. У 1 (0,7 %) пациента после операции развился амавроз за счет мальпозиции имплантата и повреждения им зрительного нерва. Во всех остальных случаях у больных сохранилось бинокулярное зрение.

В 1-й группе костно-надкостнично-апоневротический лоскут применяли в 5 случаях, в 3 (3,8 %) — в сочетании с височной мышцей, в 2 (2,5 %) — без височной мышцы, так как в этом случае при удалении опухоли сохранялись альвеолярный и небный отростки верхней челюсти.

Потери костных трансплантатов не наблюдалось. Во всех случаях получены хорошие косметические и функциональные результаты согласно шкале EORTC

QLQ-C30. У больных сохранялась отчетливая и внятная речь, такая же, как и в дооперационном периоде, а также бинокулярное зрение. Открывание рта уменьшалось в среднем на 1 см, что не имело функционального значения.

У пациентов 2-й группы (62 случая; 44,6 %) для закрытия обширных дефектов средней зоны лица был использован ТДЛ с применением различных методик перемещения и в комбинации с передней зубчатой мышцей. У 31 (50 %) больного пластика проводилась без пересечения сосудистой ножки — путем проведения лоскута в туннеле под мягкими тканями груди и шеи. У 27 (43,5 %) пациентов забирался только ТДЛ с формированием анастомозов с сосудами шеи, у 4 (6,5 %) он комбинировался с передней зубчатой мышцей. В 11 (17,7 %) случаях использования ТДЛ возник некроз лоскута, в 2 (3,2 %) из них дефект удалось устранить путем применения еще одного лоскута, взятого с противоположной стороны. У 4 (6,5 %) пациентов повторное замещение дефекта не представлялось возможным в связи с отсутствием тканевых резервов и рана заживлялась вторичным натяжением с формированием сквозного дефекта. В остальных случаях выполнялась повторная пластика дефекта местными тканями с худшими косметическими результатами. В 41 (66,1 %) случае использования ТДЛ согласно результатам оценки по шкале EORTC QLQ-C30 получены хорошие косметические и функциональные результаты. Кроме того, у этих больных сохранялись бинокулярное зрение, полноценное открывание рта, не было отмечено ухудшения фонетических нарушений речи. В 14 (22,6 %) случаях наблюдались заметная асимметрия лица, расстройство речепроизношения, но при этом отмечались хорошее открывание рта и нормальное бинокулярное зрение.

В связи с тем, что подавляющее число больных, включенных в исследование, имели злокачественные опухоли как эпителиальной, так и неэпителиальной природы, при анализе продолжительности безрецидивного периода и показателей выживаемости данные о пациентах с доброкачественными новообразованиями не были включены в электронные таблицы с целью уменьшения статистических «шумов». У 67 из оставшихся больных удалось проследить катамнез. Средняя продолжительность безрецидивного периода у них составила $20,6 \pm 4,9$ мес, выживаемость — $22,12 \pm 6,68$ мес.

Исследование динамики показателей качества жизни по шкале Карновского продемонстрировало, что у всех больных отмечалось его улучшение. Данные показатели коррелировали с адекватным выбором метода реконструкции, позволяющим устранить большинство нарушенных функций.

Обсуждение

Устранение дефектов средней зоны лица после удаления распространенных опухолей с достижением

отличных эстетических и функциональных результатов — задача крайне сложная. Большинство авторов сходятся во мнении, что выбор метода реконструкции зависит от желания, общего состояния больного и возможностей хирургической бригады [1–4, 6, 9, 10]. Это согласуется и с нашими представлениями.

S. Racette и E. B. Bell разделили все методы реконструкции после удаления краниофациальных опухолей на 2 группы [11, 12]. Первая включает в себя способы, устраняющие только дефект нижней стенки орбиты, передней стенки верхней челюсти с нижнеглазничным краем. При этом в случаях образования дефекта твердого неба его устраняют съемным протезом. Данные методы пластики доступны, менее травматичны и условно просты. Главную роль в них играет титановый сетчатый имплантат, который может укрываться нижней третью височной мышцы с передним краем нижней челюсти, надкостнично-апоневротическим лоскутом на поверхностных височных сосудах, черепной частью височной мышцы в комбинации с верхней третью височной мышцы и передним краем ветви нижней челюсти [13, 14]. Исходя из данных, полученных в ходе оценки качества жизни по шкалам Карновского и EORTC QLQ-C30, наилучшие функциональные и эстетические результаты дает комбинация титановой сетки с кровоснабжаемым лоскутом на основе височной мышцы. Это связано с тем, что такая методика позволяет использовать сетчатые титановые имплантаты больших размеров и надежно укрывать их жизнеспособным височным лоскутом, что, в свою очередь, предотвращает возможное прорезывание трансплантата в послеоперационном периоде.

Стоит отметить, что сегодня не существует консенсуса в отношении причин потери имплантата. H. Chouirfa и соавт. связывают это с аллергическим генезом в сочетании с системным воспалительным ответом [15]. X. Hu и соавт. и S. Sorek и соавт. считают, что причиной потери имплантата является степень шероховатости его поверхности, обусловленная особенностями производства и обработки [15–17]. По нашему мнению, в указанных 2 (1,4 % больных 1-й группы) случаях потеря сетчатого имплантата была следствием персистенции хронического воспаления в окружающих тканях и рубцевания щеечно-лицевого лоскута без достаточного объема окружающих кровоснабжаемых тканей. Во всех наблюдениях, где отмечалась недостаточность мягкотканного резерва (12 (17,6 %) случаев из 68), попытки ее преодоления приводили к необходимости уменьшения имплантата до размеров, позволяющих полностью его изолировать от воздухоносных и пострезекционной полостей. При этом проводилась вынужденная фиксация имплантата в невыгодном положении и недостаточном объеме, что ухудшало косметические результаты.

Во всех случаях разрушения опухолью передней стенки верхней челюсти (21 (15,1 %) пациент) после

отделения щечно-лицевого лоскута оставался интактным только кожно-жировой слой, который подвергается выраженному рубцеванию в послеоперационном периоде. Исходя из вышеописанного, в последующем недостаточный по объему и качеству массив мягких тканей при использовании титанового имплантата приведет к его потере. Таким образом, подобное распространение опухоли может являться ограничением этой методики.

В ходе анализа эффективности различных способов местной пластики лучшие показатели качества жизни после операции показало использование титановой сетки в комбинации с лоскутом на основе височной мышцы. Это связано с тем, что при использовании имплантатов подходящего размера удастся добиться большей симметричности лица, лучшего положения глазного яблока и хорошего открывания рта за счет уменьшения рубцевания вследствие заполнения пострезекционной полости лоскутом височной мышцы.

Исследований, посвященных использованию костно-надкостнично-апоневротического лоскута на поверхностных височных сосудах в сочетании с черепной частью височной мышцы для пластического закрытия средней зоны лица, мы не нашли. В нашей работе у 3 (3,8 %) больных 1-й группы получены хорошие функциональные и эстетические результаты. Это связано с тем, что нижняя стенка орбиты, нижнеглазничный край, фрагмент скуловой кости, а также передняя стенка верхней челюсти формировались аутокостным трансплантатом, а мягкотканым компонентом устранялась оставшаяся часть пострезекционной полости. Результаты данной технологии сопоставимы с эффективностью комбинации сетчатого имплантата и височной мышцы; при этом использование аутокости имеет несомненные преимущества по сравнению с применением чужеродного агента. Однако этот метод значительно сложнее в выполнении и требует большего количества времени. Данную технологию нельзя применять при удалении содержимого подвисочной ямки и крыло-челюстного пространства из-за включения в блок удаляемых тканей нижней трети височной мышцы с питающими ее глубокими височными сосудами.

Торакодорзальный лоскут используют для пластики обширных дефектов головы различной локализации, где требуется большой массив тканей [18–20]. Это обусловлено тем, что ТДЛ имеет максимально возможное количество пластического материала, позволяю-

щего заполнить образовавшийся послеоперационный изъян. Избыточность ткани облегчает формирование нижней и передней стенок верхней челюсти и, что наиболее важно, позволяет изолировать полость рта от пострезекционного дефекта [18–20]. В данной работе его применяли у пациентов 2-й группы при устранении дефектов средне-боковой части лица после удаления распространенных опухолей и необходимости включения в блок удаляемых тканей верхней челюсти с содержимым подвисочного и крыло-челюстного пространств и/или ветви нижней челюсти, а также у больных с отсутствием полезных для пластики тканей в близлежащих зонах.

Известны 2 способа перемещения ТДЛ в зону пострезекционного дефекта: реваскуляризация и проведение в мягкотканном туннеле без пересечения питающей ножки [18–20]. В своей работе мы использовали оба варианта в равном соотношении. В настоящее время нет единого мнения о надежности той или иной методики. Второй способ проще и быстрее в выполнении, менее ресурсоемок, при его применении в случае гемодинамических проблем реже возникает тотальный некроз, однако ТДЛ имеет длинную ножку и ограничен высотой пострезекционного дефекта. При этом такой вариант пластики абсолютно показан больным, которым дополнительно проводилось иссечение лимфатического аппарата боковой поверхности шеи. В целом при отсутствии осложнений независимо от метода перемещения лоскута наблюдались симметрия лица, правильное положение глазного яблока, отчетливая и внятная речь и хорошее открывание рта.

Заключение

Радикальность хирургического вмешательства и последующий реконструктивно-восстановительный этап являются основными предикторами эффективности лечения онкологических больных за счет повышения показателей качества жизни.

Использование представленных технологий пластического закрытия пострезекционных дефектов различных отделов основания черепа, в том числе сочетающихся с обширным поражением средней зоны лица, приводит к нивелированию косметических и функциональных последствий хирургической агрессии. Уверенность в надежности реконструктивного этапа непосредственно влияет на радикальность хирургического вмешательства.

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

1. Lund V.J., Stammberger H., Nicolai P. et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010;22:1–143.
2. Козлова А.В., Калина В.О., Гамбург Ю.Л. Опухоли ЛОР-органов. М., Медицина, 1979. 359 с.
Kozlova A.V., Kalina V.O., Gamburg Yu.L. ENT tumors. Moscow, Medicina, 1979. 359 p. (In Russ.).
3. Krischek B., Carvalho F.G., Godoy B.L. et al. From craniofacial resection to endonasal endoscopic removal of malignant tumors of the anterior skull base. *World Neurosurg* 2014;82(6):59–65. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.07.026
4. Waldman S., Shimonov M., Yang N. et al. Benign bony tumors of the paranasal sinuses, orbit, and skull base. *Am J Otolaryngol* 2022;43(3):103404. DOI: 10.1016/j.amjoto.2022.103404
5. Specenier P., Vermorken J.B. Targeted therapies in head and neck cancer. *Target Oncology* 2007;2:73–8. DOI: 10.1007/s11523-007-0048-3
6. Clayman G.L., DeMonte F., Jaffe D.M. et al. Outcome and complications of extended cranial-base resection requiring microvascular free-tissue transfer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121(11):1253–7. DOI: 10.1001/archotol.1995.01890110031006
7. Ziai H., Yu E., Fu T. et al. Impact of dural resection on sinonasal malignancies with skull base encroachment or erosion. *J Neurol Surg B Skull Base* 2018;79(5):419–26. DOI: 10.1055/s-0037-1612617
8. Lee C.H., Hur D.G., Roh H.J. et al. Survival rates of sinonasal squamous cell carcinoma with the new AJCC staging system. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(2):131–4. DOI: 10.1001/archotol.133.2.131
9. Wellman B.J., Traynelis V.C., McCulloch T.M. et al. Midline anterior craniofacial approach for malignancy: results of en bloc versus piecemeal resections. *Skull Base Surg* 1999;9(1):41–6. DOI: 10.1055/s-2008-1058171
10. Castelnuovo P., Battaglia P., Turri-Zanoni M. et al. Endoscopic endonasal surgery for malignancies of the anterior cranial base. *World Neurosurg* 2014;82(6):22–31. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.07.021
11. Racette S., Tekumalla S., Agarwal A. et al. Anterior skull base reconstruction. *Otolaryngol Clin North Am* 2023;56(4):727–39. DOI: 10.1016/j.otc.2023.04.015
12. Bell E.B., Cohen E.R., Sargi Z. et al. Free tissue reconstruction of the anterior skull base: a review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2020;6(2):132–6. DOI: 10.1016/j.wjorl.2020.01.004
13. Wang B., Wu S.T., Li Z. et al. Anterior and middle skull base reconstruction after tumor resection. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(3):281–5.
14. Gil Z., Abergel A., Leider-Trejo L. et al. A comprehensive algorithm for anterior skull base reconstruction after oncological resections. *Skull Base* 2007;17(1):25–37. DOI: 10.1055/s-2006-959333
15. Chouirfa H., Bouloussa H., Migonney V. et al. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. *Acta Biomater* 2019;83:37–54. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.10.036
16. Hu X., Wang T., Li F. et al. Surface modifications of biomaterials in different applied fields. *RSC Adv* 2023;13(30):20495–511. DOI: 10.1039/d3ra02248j
17. Sorek S., Miller A., Griep D. et al. Skull Reconstruction Using a Custom-Made, Three-Dimensional-Printed, Hydroxyapatite-titanium cranioplasty implant: largest single-center U.S. experience. *World Neurosurg* 2022;167:1387–94. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.09.050
18. Deng K., Xiao H., Wang H. et al. Latissimus dorsi muscle flap for scalp reconstruction and postoperative ulceration management. *J Craniofac Surg* 2022;33(3):233–6. DOI: 10.1097/SCS.0000000000007997
19. Xiao Y., Xiao H., Wan H. et al. Pre-expanded latissimus dorsi myocutaneous flap for total scalp defect reconstruction. *J Craniofac Surg* 2020;31(2):151–3. DOI: 10.1097/SCS.0000000000006084
20. Ma F.X., Ren P., Cao J. et al. Clinical application of three-dimensional printed preformed titanium mesh combined with free latissimus dorsi muscle flap in the treatment of squamous cell carcinoma with skull defect in the vertex. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2022;38(4):341–6. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201221-00538

Вклад авторов

И.Ю. Белов, Н.А. Примак, И.А. Курносов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Н.К. Самочерных, К.А. Чижова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
С.Я. Чеботарев: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;
Д.А. Гуляев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование.

Authors' contribution

I.Yu. Belov, N.A. Primak, I.A. Kurnosov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing;
N.K. Samochernykh, K.A. Chizhova: article writing, review of publications on the topic of the article;
S.Ya. Chebotarev: development of the concept and design of the study, article writing;
D.A. Gulyaev: development of the concept and design of the study, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Ю. Белов / I.Yu. Belov: <https://orcid.org/0000-0003-2473-2671>
Н.А. Примак / N.A. Primak: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4155>
Н.К. Самочерных / N.K. Samochernykh: <https://orcid.org/0000-0002-6138-3055>
К.А. Чижова / K.A. Chizhova: <https://orcid.org/0000-0002-7443-0500>
И.А. Курносов / I.A. Kurnosov: <https://orcid.org/0000-0003-2857-8368>
Д.А. Гуляев / D.A. Gulyaev: <https://orcid.org/0000-0002-5509-5612>

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 комитетами по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова».

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 committees of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology and V.A. Almazov National Medical Research Centre.

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

Статья поступила: 22.11.2023. **Принята к публикации:** 13.01.2024.
Article submitted: 22.11.2023. **Accepted for publication:** 13.01.2024.

Подход «наблюдай и жди» в лечении прогрессирующего радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы: качественное исследование барьеров и драйверов использования

Е.В. Бородавина¹, А.Ю. Шуринов¹, С.И. Кутукова², Е.Н. Недозорова³, А.В. Маланчук⁴, Ю.В. Семенченко⁴, С.М. Поварков⁴, К.В. Наровенкова⁵, А.В. Ходкевич⁵, Ю.В. Комоза⁵, К.А. Кофанова⁶, С.П. Дмитриев⁶, Е.Б. Васильева⁷, С.А. Шихамирова⁸, М.Н. Горшенина⁹, Л.Н. Володина¹⁰, О.А. Снежко¹¹, О.А. Стативко¹², Д.В. Ксенодохов¹³, Ю.Г. Джагелдыева¹³, А.И. Хряпа¹⁴, Д.М. Улимаева¹⁴, Е.М. Дагба¹⁴, М.В. Волконский¹⁵, В.М. Филиппова¹⁵, М.О. Скорина¹⁵, О.В. Романчук¹⁶, И.И. Андриенко¹⁷, М.В. Шорин¹⁸, А.А. Ищенко¹⁹, Р.А. Думбрава²⁰, М.Б. Болиева²¹, Ф.В. Царахова²¹, З.А. Годжиева²¹, С.С. Джамирзаева²², П.З. Айдаева²², М.О. Максимов²³, И.С. Усольцева²⁴, А.О. Милокова²⁴, О.В. Топоркова²⁵, В.Д. Сычѳв²⁵, С.А. Рудаков²⁵, С.Т. Сагдиева²⁶, М.А. Клочихин²⁶, В.В. Молокова²⁷, Р.А. Скотников²⁸, Е.Н. Еремина²⁹, Ю.А. Панасейкин¹, Я.А. Тюгина³⁰, Ю.И. Мурзина³¹, С.О. Подвязников^{32, 33}

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики; Россия, 428020 Чебоксары, ул. Гладкова, 23;

⁴БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4;

⁵ГАОУЗ «Брянский областной онкологический диспансер»; Россия, 241050 Брянск, проспект Станке Димитрова, 96;

⁶ГАОУ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190;

⁷ГАОУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

⁸ГБУ РД «Республиканский онкологический центр»; Россия, 367008 Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, 24;

⁹ГБУ РМЭ «Республиканский клинический онкологический диспансер»; Россия, 424037 Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22;

¹⁰ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 390013 Рязань, ул. Дзержинского, 11;

¹¹ГБУ РО «Онкологический диспансер»; Россия, 344006 Ростов-на-Дону, проспект Соколова, 9;

¹²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18а, стр. 7;

¹³ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

¹⁴ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45, корп. 2, лит. А;

¹⁵ ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Красногорский р-н, п/о Степановское, пос. Истра, 27, стр. 1–3014;

¹⁶ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, ул. Сосенский стан, 8;

¹⁷ГБУЗ МО «Клинская больница»; Россия, 141650 Московская обл., Высоковск, ул. Ленина, 9, корп. 3;

¹⁸ ГБУЗ МО «Наро-Фоминская больница»; Россия, 143300 Московская область, Наро-Фоминск, ул. Калинина, 1;

¹⁹ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

²⁰ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

²¹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия—Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Зортова, 2;

²²ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер»; Россия, 364029 Грозный, ул. Леонова, 81;

²³ГБУЗ РХ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Хакасия; Россия, 655009 Абакан, ул. Цукановой, 173;

- ²⁴ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;
²⁵ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Московская, 29в;
²⁶ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, проспект Октября, 67;
²⁷ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер»; Россия, 672027 Чита, ул. Ленинградская, 104;
²⁸ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 300040 Тула, ул. Плеханова, 201а;
²⁹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;
³⁰ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»; Россия, 53040 Иваново, ул. Любимова, 5;
³¹ОГБУЗ «Онкологический диспансер»; Россия, 679016 Биробиджан, ул. Шолом-Алейхема, 23;
³²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;
³³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная 2/1

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

Введение. Мультикиназные ингибиторы продемонстрировали высокую клиническую эффективность при лечении радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы. Критерии включения в исследования отражают минимальный набор характеристик, важных для начала применения данных препаратов, а подход, учитывающий скорость прогрессии опухоли (время удвоения ее объема), при отсутствии клинических проявлений заболевания позволяет индивидуализировать старт терапии.

Цель исследования – описать и оценить барьеры и драйверы использования подхода «наблюдай и жди» российскими онкологами при лечении радиойодрефрактерного рака щитовидной железы.

Материалы и методы. Мы провели 35 структурированных интервью с онкологами, наблюдающими пациентов после радиойодтерапии, с целью оценки подхода «наблюдай и жди». К сожалению, данные о применении и распространенности данного подхода в России ограничены. Исследование предполагало использование дедуктивного контент-анализа, а также анализа модели внедрения клинических руководств и включало изучение вопроса о внедрении в существующую практику терапии радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы подхода «наблюдай и жди». Одной из главных задач являлось определение влияния внешних факторов на лечение данной категории пациентов.

Результаты. Наиболее значимым барьером оказалось восприятие онкологами подхода «наблюдай и жди» как потенциально ухудшающего исход заболевания и сложного в реализации. Ожидания пациентов, их представления о заболевании и небольшая доказательная база также явились важными барьерами внедрения данного подхода в клиническую практику.

Заключение. Барьеры и драйверы использования подхода «наблюдай и жди» в лечении дифференцированного радиойодрефрактерного рака щитовидной железы выявлены на нескольких уровнях. Для широкого применения этого подхода необходимо вовлечение в его реализацию онкологов с учетом их отношения к изменению рутинной практики, ожиданий пациентов и получения дополнительных данных о долгосрочной эффективности.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодрефрактерный рак, подход «наблюдай и жди»

Для цитирования: Бородавина Е.В., Шуринов А.Ю., Кутукова С.И. и др. Подход «наблюдай и жди» в лечении прогрессирующего радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы: качественное исследование барьеров и драйверов использования. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):73–82. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-73-82>

“Watch and wait” approach in the treatment of advanced radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a study of barriers and drivers of use

E.V. Borodavina¹, A.Yu. Shurinov¹, S.I. Kutukova², E.N. Nedozorova³, A.V. Malanchuk⁴, Yu.V. Semenchenko⁴, S.M. Povarkov⁴, K.V. Narovenkova⁵, A.V. Khodkevich⁵, Yu.V. Komozov⁵, K.A. Kofanova⁶, S.P. Dmitriev⁶, E.B. Vasilyeva⁷, S.A. Shikhamirova⁸, M.N. Gorshenina⁹, L.N. Volodina¹⁰, O.A. Snezhko¹¹, O.A. Stativko¹², D.V. Xenodokhov¹³, Yu.G. Dzhamageldieva¹³, A.I. Khryapa¹⁴, D.M. Ulimaeva¹⁴, E.M. Dagba¹⁴, M.V. Volkonsky¹⁵, V.M. Filippova¹⁵, M.O. Skorina¹⁵, O.V. Romanchuk¹⁶, I.I. Andrienko¹⁷, M.V. Shorin¹⁸, A.A. Ishchenko¹⁹, R.A. Dumbrava²⁰, M.B. Bolieva²¹, F.V. Tsarakhova²¹, Z.A. Gojjeva²¹, S.S. Dzhamirzaeva²², P.Z. Aidaeva²², M.O. Maximov²³, I.S. Usoltseva²⁴, A.O. Milyukova²⁴, O.V. Toporkova²⁵, V.D. Sychev²⁵, S.A. Rudakov²⁵, S.T. Sagdieva²⁶, M.A. Klochikhin²⁶, V.V. Molokova²⁷, R.A. Skotnikov²⁸, E.N. Yeremina²⁹, Yu.A. Panaseikin¹, Ya.A. Tyugina³⁰, Yu.I. Murzina³¹, S.O. Podvyaznikov^{32, 33}

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

- ²Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;
- ³Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Chuvash Republic; 23 Gladkova St.; Cheboksary 428020, Russia;
- ⁴Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary; 4 Vaitsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia;
- ⁵Bryansk Regional Oncological Dispensary; 96 Stanke Dimitrova Prospekt, Bryansk 241050, Russia;
- ⁶Scientific Research Institute of Clinical Oncology Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;
- ⁷Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia;
- ⁸Republican Cancer Center; 24 Gaidara Gadzhiev St., Makhachkala 367008, Russia;
- ⁹Republican Clinical Oncological Dispensary; 22 Osipenko St., Yoshkar-Ola 424037, Russia;
- ¹⁰Regional Clinical Oncological Dispensary; 11 Dzerzhinskogo St., Ryazan 390013, Russia;
- ¹¹Oncological Dispensary; 9 Sokolova Prospekt, Rostov-on-Don 9344006, Russia;
- ¹²City Cancer Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; Bld. 7, 18a Zagorodnoye Shosse, Moscow 117152, Russia;
- ¹³Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;
- ¹⁴Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Bld. 2, 45 Lunacharskoye Shosse, Saint Petersburg 194291 Russia;
- ¹⁵Moscow Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 1–301427 Istra Village, Stepanovskoye, Krasnogorskiy Dst., Moscow Region 143515, Russia;
- ¹⁶Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;
- ¹⁷Klinsk Hospital; Bld. 3, 9 Lenina St., Russia, Moscow Region 141650, Vysokovsk, Russia;
- ¹⁸Naro-Fominsk Hospital; 1 Kalinina St., Naro-Fominsk, Moscow Region 143300, Russia;
- ¹⁹Regional Oncological Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;
- ²⁰Primorsk Regional Oncological Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;
- ²¹Republican Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia–Alania; 2 Zortova St., Vladikavkaz 362002, Russia;
- ²²Republican Oncological Dispensary; 81 Leonova St., Grozny 364029, Russia;
- ²³Republican Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Khakassia; 173 Tsukanova St., Abakan 655009, Russia;
- ²⁴Sakhalin Regional Clinical Oncological Dispensary; 3 Gorkogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;
- ²⁵Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary; 29b Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia;
- ²⁶Regional Clinical Oncological Hospital; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl 150054, Russia;
- ²⁷Zabaikalsky Regional Oncological Dispensary; 104 Leningradskaya St., Chita 672027, Russia;
- ²⁸Tula Regional Clinical Oncological Dispensary; 201a Plekhanova St., Tula 300040, Russia;
- ²⁹Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;
- ³⁰Ivanovo Regional Oncological Dispensary; 5 Lyubimova St., Ivanovo 53040, Russia;
- ³¹Oncological Dispensary; 23 Sholom Aleichema St., Birobidzhan 679016, Russia;
- ³²N.N. Blokhin National Medical Russian Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;
- ³³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 123995, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

Introduction. The multikinase inhibitors have demonstrated high clinical efficacy in treatment of the radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. At the same time, the inclusion criteria in the studies has reflected a minimum set of characteristics important for beginning of use of these drugs and an approach that takes into account the tumor progression rate (the volume doubling time) in the absence of clinical manifestations of the disease that have made it possible to individualize the start of therapy.

Aim. To describe and evaluate the barriers and drivers of use the “watch and wait” approach by Russian oncologists in treatment of the radioiodine refractory thyroid cancer.

Materials and methods. We conducted 35 structured interviews with oncologists observing patients after radioiodine therapy in order to evaluate the “watch and wait” approach. Unfortunately, data on use and prevalence of this approach in Russia are limited. The present study involved the use of deductive content analysis as well as analysis of implementation model of clinical guidelines and included investigation of issue of implementation of the “watch and wait” approach to current practice of therapy for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. One of the main tasks was to determine the influence of external factors on the treatment of this category of patients.

Conclusion. Barriers and drivers of using “watch and wait” approach in the treatment of differentiated radioiodine refractory thyroid cancer are identified at several levels. For wide use of this approach, it is necessary to involve oncologists taking into account their attitude regarding changes in routine practices, patient expectations and to obtain additional data regarding its long-term effectiveness.

Keywords: differentiated thyroid cancer, radioiodine refractory cancer, “watch and wait” approach

For citation: Borodavina E.V., Shurinov A.Yu., Kutukova S.I. et al. “Watch and wait” approach in the treatment of advanced radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a study of barriers and drivers of use. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(4):73–82. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-73-82>

Введение

Ландшафт радиоодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы. Прогрессирование или неполный ответ на лечение после тотальной тиреоидэктомии и радиоодаблации остаточной тиреоидной ткани при дифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ) наблюдается в 30 % случаев [1–3]. Отдаленные метастазы выявляются примерно у 5 % больных ДРЩЖ уже при первичной диагностике и еще у 10–15 % в ходе динамического наблюдения [4]. Чаще всего отдаленное метастазирование развивается в легких, реже — в лимфатических узлах средостения и костях. Очень редко метастазы в легких характеризуются различными клиническими проявлениями, в том числе болью или одышкой при нагрузке. В подавляющем большинстве случаев метастатический процесс в легких не имеет клинических проявлений, что ставит перед врачом задачу отслеживания прогрессирования заболевания.

При наличии отдаленного метастазирования основным методом лечения становится радиоiodтерапия (РЙТ), которая во многих случаях позволяет достичь стойкой ремиссии даже при множественных отдаленных метастазах ДРЩЖ. Однако при недостаточно выраженной или утраченной способности опухолевых клеток захватывать и удерживать ^{131}I эффективность лечения резко ухудшается, или заболевание прогрессирует на фоне проводимой терапии, а 10-летняя выживаемость снижается до 5–10 % [3]. Зарегистрированные для лечения прогрессирующего метастатического РЙР ДРЩЖ мультикиназные ингибиторы (МКИ) продемонстрировали значимые клинические результаты: достигнуто улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при контролируемом профиле безопасности [5, 6].

В рутинной клинической практике камнем преткновения становится вопрос о том, когда рассматривать использование системной терапии МКИ: при стабильном или медленно прогрессирующем РЙР ДРЩЖ. Следует учитывать, что у некоторых пациентов скорость прогрессии опухоли и увеличения размеров очагов со временем возрастает [7]. Понимание концепции выбора онкологами срока старта терапии — переломной точки, когда нужно переходить от стратегии «наблюдай и жди» к системной терапии МКИ, — становится ключевым моментом в улучшении исхода лечения РЙР рака щитовидной железы (РЩЖ).

Подход «наблюдай и жди». В реальной клинической практике скорость роста очагов не остается постоянной, что при ускорении прогрессирования заболевания может привести к жизнеугрожающим последствиям при наличии отдаленных метастазов [7]. R. M. Tuttle и соавт. в схематическом виде представили разные паттерны прогрессирования заболевания: быстрой прогрессии опухоли (A, B, C), когда можно ожидать скорый фатальный

рост опухолевой массы, медленной прогрессии (D) и стабильного течения заболевания (E, F) (рис. 1) [7].

Исходя из принципов общей онкологии, применение системной терапии рассматривается при появлении очагов рецидива или метастазирования [8]. Течение же РЙР ДРЩЖ долгое время может оставаться симптоматически невыраженным при наличии небольших и медленно растущих очагов даже в условиях установления радиоодрефракторности [9]. В данном случае у пациентов зачастую сохраняется приемлемое качество жизни, особенно с учетом того, что при лечении сорафенибом нежелательные явления наблюдаются в 98,6 % случаев [5], ленватинибом — в 97,3 % [6]. Факты медленного прогрессирования заболевания и возможной отсрочки терапии МКИ и легли в основу подхода «наблюдай и жди», применяемого в лечении больных асимптомным индолентным РЙР ДРЩЖ [10]. При этом необходимо учитывать, что появившиеся в рутинной клинической практике МКИ изменили прогноз больных с данной патологией, увеличив выживаемость без прогрессирования (ВБП) [5]. Так, ВБП при применении ленватиниба достигает 18 мес, а у больных, ответивших на лечение, — 33,1 мес [6].

Однако использование наблюдения в ходе реализации подхода «наблюдай и жди» может повысить риск прогрессирования, поскольку существуют несколько паттернов прогрессии опухоли (см. рис. 1). Клинические последствия пропущенного прогрессирования могут быть довольно серьезными: прорастание опухоли в кровеносные сосуды, кожу, слизистую бронхов и пищевода. Терапия МКИ после состоявшейся инвазии в эти структуры на фоне использования подхода «наблюдай и жди» способна значительно увеличить риск развития кровотечения из-за появившейся в ходе лечения фистулы, такие случаи были неоднократно описаны [11].

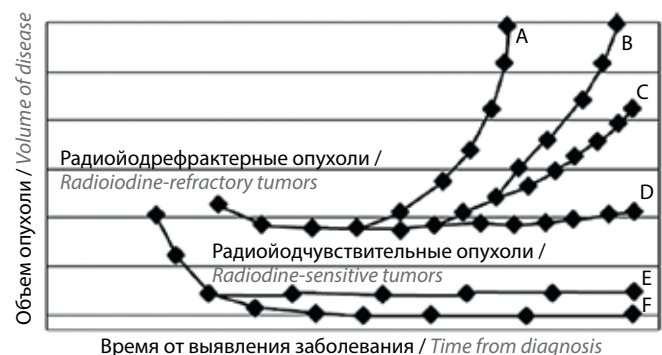


Рис. 1. Паттерны прогрессирования радиоодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы [7]. A, B, C — паттерны быстрой прогрессии опухоли; D — паттерн медленной прогрессии опухоли; E, F — паттерны стабильного течения заболевания

Fig. 1. Progression patterns of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [7]. A, B, C — patterns of rapid tumor progression; D — pattern of slow tumor progression; E, F — patterns of stable disease course



Рис. 2. Переломная точка (серая зона) — время для принятия решения о назначении мультикиназных ингибиторов

Fig. 2. Turning point (gray area) — time for decision to prescribe multikinase inhibitors

Еще одно последствие использования подхода «наблюдай и жди» напрямую связано с увеличением риска развития метастазов при отсутствии терапии МКИ. Так, метастазирование в кости может привести к появлению болей и патологических переломов, что сильно ухудшит качество жизни пациентов в случае, когда мы пытаемся сохранить его без применения потенциально токсичных МКИ [12]. Также следствиями развития метастазов вне контроля МКИ являются паралич и афазия при метастатическом поражении головного мозга [13, 14]. Отрицательный момент в этом случае — не только и не столько прогрессирование само по себе, сколько упущенная возможность назначения МКИ и, соответственно, клинической пользы их применения. Именно поэтому при выборе подхода «наблюдай и жди» необходим тщательный мониторинг заболевания, поскольку верное определение времени начала терапии является значимым в лечении РЙР РЩЖ.

Под переломной точкой понимается значимое изменение клинической ситуации. С позиции радиологической оценки к таким изменениям относятся размер опухолевого очага более 1 см и время удвоения объема опухоли менее 2–4 лет. Визуально это может быть представлено в виде серой зоны треугольника на графике зависимости размера очага от скорости роста опухоли (рис. 2). Если опухолевый очаг, исходя из своего размера и скорости роста, попадает в серую зону, то считается, что он достиг переломной точки и необходимо рассматривать назначение МКИ.

Если терапия МКИ приводит к уменьшению объема опухоли или ее стабилизации, скорость удвоения размеров опухолевого очага замедляется, то можно интерпретировать клиническую ситуацию как задержку развития летального объема опухолевой массы, обусловленную лечением [15]. Поэтому использование подхода «наблюдай и жди» позволяет раньше выявить опухоль с потенциалом к быстрому прогрессированию

(по скорости удвоения объема и попадания в серую зону) и рассмотреть возможность назначения МКИ при отсутствии симптомов заболевания.

Материалы и методы

Для описания драйверов и барьеров использования подхода «наблюдай и жди» проведены структурированные интервью с онкологами, принимающими участие в лечении и наблюдении пациентов с РЙР РЩЖ в России. Руководство для интервью включало следующие открытые вопросы.

- Как Вы относитесь к использованию подхода «наблюдай и жди», который одобряет активное наблюдение?
- Каков Ваш нынешний подход к ведению пациентов с РЙР РЩЖ?
- Что Вас беспокоит в связи с использованием подхода «наблюдай и жди»?
- Как можно внедрить подход «наблюдай и жди» в свою практику?

Интервью были записаны и деидентифицированы. Анализ барьеров и драйверов методом дедукции выполнен по принципам внедрения клинических рекомендаций F. Fischer и соавт. [16]. В работе этих авторов барьеры и драйверы разделены на 3 группы: связанные с врачом, клиническими рекомендациями и внешними факторами (рис. 3). Интервьюирование проводилось с 1 февраля по 10 марта 2024 г.

Результаты

В опросе приняли участие 35 онкологов, включая 8 хирургов и 27 клинических онкологов (химиотерапевтов) (см. таблицу). Медиана возраста клинических онкологов составила 32 года, хирургов — 34 года. Большинство специалистов работают в республиканских, областных или краевых диспансерах (86 %) и наблюдают 5–10 пациентов с РЙР РЩЖ в год.

Барьеры использования подхода «наблюдай и жди»

Барьеры, связанные с врачом. В ходе исследования определены несколько барьеров подхода, связанных с врачом, включая отношение к нему и его понимание.

1. Обеспокоенность врачей тем, как пациенты относятся к восприятию рисков прогрессирования заболевания в ходе наблюдения. Участники опроса посчитали наиболее значимым риск прогрессирования метастазов при отсутствии противоопухолевого лечения. Респонденты отметили трудности в эмоциональном принятии пациентами нежелательных проявлений, если они возникали в период применения подхода «наблюдай и жди». При этом участники указали, что прогрессирование заболевания может возникнуть у больных, которые нерегулярно наблюдаются, а значит, использовать

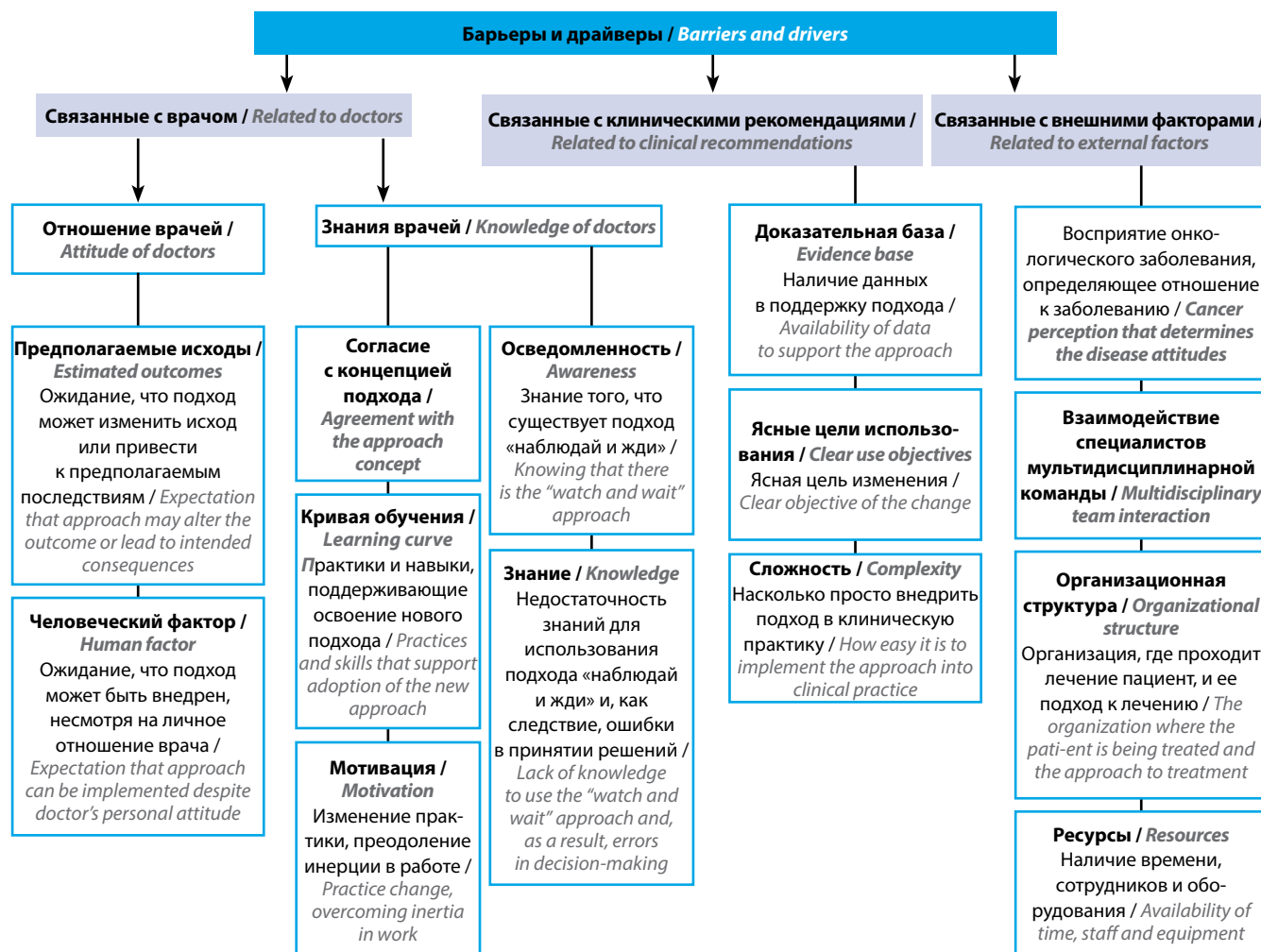


Рис. 3. Барьеры и драйверы использования подхода «наблюдай и жди» в лечении радиорефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы в России (адаптировано из [16])

Fig. 3. Barriers and drivers for use of the “watch and wait” approach in the treatment of radiorefract differentiated thyroid cancer in Russia (adapted from [16])

клинически оправданный подход «наблюдай и жди» у некомплаентных пациентов менее рационально. Некоторые респонденты отметили приверженность пациентов к ощущению определенности и предсказуемости, которое чаще возникает при назначении терапии, чем при наблюдении в ходе использования подхода «наблюдай и жди». При этом часть участников исследования сообщили о редкой встречаемости в их практике развития метастазирования во время наблюдения.

2. **Согласие с теоретическим обоснованием.** Этот барьер, связанный с концепцией подхода «наблюдай и жди», участники опроса посчитали менее значимым.
3. **Эффективность.** Некоторые участники опроса указали на недостатки в реализации подхода «наблюдай и жди». Часть из них посчитали барьером недостаточность собственного опыта для описания возможности применения данного подхода.

4. **Мотивация и обучение.** Большинство участников опроса согласились с необходимостью внедрения подхода «наблюдай и жди» в клиническую практику. При этом многие респонденты выразили сомнения относительно того, что другие онкологи будут менять стратегию лечения РЙР ДРЩЖ, несмотря на понимание данного подхода.

5. **Знания онкологов о подходе «наблюдай и жди».** Одни участники опроса выразили сомнения в широкой осведомленности онкологов о подходе «наблюдай и жди», другие барьерами посчитали его недостаточное понимание и вероятность неправильного применения.

Факторы, связанные с концепцией подхода «наблюдай и жди» и его реализации в клинических рекомендациях. Барьерами для широкого внедрения подхода «наблюдай и жди» могут быть недостаточный объем данных о его применении в рутинной практике и сложность измерения скорости роста опухоли.

Демографические характеристики участников опроса

Demographics of survey participants

Показатель Parameter	Клинические онкологи (n = 27) Clinical oncologists (n = 27)	Хирурги (n = 8) Surgeons (n = 8)
Медицинские учреждения: Healthcare facilities: федеральные центры federal centers	4	1
региональные диспансеры regional dispensaries	23	7
учреждения Северо-Западного региона institutions of the North-West region	5	2
учреждения Юга России institutions of the South of Russia	7	—
учреждения Центрального региона institutions of the Central Region	9	3
учреждения Сибири и Дальнего Востока institutions of Siberia and the Far East	6	2
Опыт лечения радиоiodодрефрак- терного дифференцированного рака щитовидной железы: Experience in the treatment of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer:		
>5 лет >5 years	22	6
>10 лет >10 years	12	3

1. Доказательная база. Участники опроса указали на недостаточность данных крупных проспективных исследований о подходе «наблюдай и жди».
2. Цели лечения. Некоторые респонденты выразили сомнения в том, что в подходе «наблюдай и жди» есть ясные рекомендации о продолжительности наблюдения, и высказали желание иметь подробный алгоритм применения подхода с указанием сроков наблюдения, критериев выбора пациентов, включая возраст и тип прогрессирования заболевания.
3. Участники опроса отметили сложность применения подхода «наблюдай и жди» в связи с низкой комплаентностью пациентов, их уходом из-под наблюдения федеральных центров, где была выполнена РИТ, после установления факта радиоiodо-резистентности в радиоiodоцентре.

Внешние факторы. Барьеры использования под-
хода «наблюдай и жди» также связаны со сложностью
взаимодействия радиоiodоцентров и региональных дис-
пансеров.

1. Восприятие онкологического заболевания. Участ-
ники опроса отметили, что зачастую отношение
пациентов к онкологической патологии как к смер-
тельно опасному заболеванию, которое требует не-
медленного и постоянного лечения, влияет на выбор
тактики (наблюдение или терапия). Яркой иллю-
страцией этого факта могут служить непонимание
и неприятие больными отказа от назначения хи-
рургического лечения при множественных мета-
стазах, если ранее пациенты были направлены к хи-
рургу-онкологу.
2. Мультидисциплинарное взаимодействие. Участни-
ки опроса указали на сложность междисциплинар-
ных взаимодействий специалистов в связи с разоб-
щенностью радиологов центра, где была проведена
радиоiodотерапия, и онкологов из диспансера или
центра амбулаторной онкологической помощи.
Также респонденты сообщили о трудностях в ком-
муникации онкологов и рентгенологов в ходе опре-
деления степени прогрессирования заболевания по
критериям оценки ответа солидных опухолей
(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1,
RECIST 1.1), различиях в интерпретации данных
компьютерной томографии.
3. Организационные ограничения. Участники опроса
отметили, что использование подхода «наблюдай
и жди» при лечении пациентов с РИР ДРЩЖ воз-
можно и даже необходимо, но представляет орга-
низационные сложности в связи с важностью ре-
гулярных контроля над опухолью, посещения
пациентом диспансера, сдачи определенных ана-
лизмов и онкомаркеров, своевременного выполне-
ния назначенных инструментальных исследова-
ний. При этом может потребоваться использование
локальных адаптированных протоколов.
4. Ресурсы. Респонденты указали на необходимость
большого вовлечения врачей в оценку скорости
прогрессирования заболевания, увеличения време-
ни работы с пациентом и, возможно, дополнитель-
ного обучения врачей, осуществляющих контроль
за ростом опухоли.

Драйверы использования подхода «наблюдай и жди»

Помимо барьеров участники опроса указали драй-
веры, способствующие более широкому использованию
подхода «наблюдай и жди».

Драйверы, связанные с врачом. Наиболее значимым
драйвером участники назвали положительное отноше-
ние специалистов к подходу «наблюдай и жди» как
к концепции улучшения лечения пациентов с прогрес-
сирующим РИР ДРЩЖ. Некоторые респонденты от-
метили пользу от применения подхода как мостика
к индивидуализации лечения данной категории паци-
ентов. По мнению участников опроса, использование

подхода «наблюдай и жди» может рассматриваться как дополнительный повод для повторного ознакомления с клиническими рекомендациями по лечению РЙР ДРЩЖ.

Драйверы, связанные с клиническими рекомендациями. Ясная цель использования подхода «наблюдай и жди» — сохранение качества жизни пациентов при увеличении ее продолжительности — является основным драйвером. Точное определение переломной точки, когда в целях контроля над опухолью необходимо начать применять леватиниб и риски прогрессирования заболевания перевесят необходимость управления нежелательными реакциями, служит лучшим мотиватором для внедрения подхода.

Внешние драйверы. В числе внешних драйверов использования подхода «наблюдай и жди» участники назвали приоритет сохранения качества жизни пациентов, по возможности сопоставимого с тем, что они имели до выявления РЩЖ. Большинство больных в связи с доступностью информации уже знакомы с нежелательными явлениями, развивающимися в ходе терапии МКИ, и сознательно откладывают начало лечения. Некоторые участники опроса указали, что внедрение подхода «наблюдай и жди» приведет к более тесному междисциплинарному взаимодействию онкологов и радиологов.

Обсуждение

Целью исследования было описать драйверы и барьеры использования подхода «наблюдай и жди» в России и оценить отношение онкологов к изменениям в отечественной клинической практике. Наиболее значимыми барьерами оказались восприятие подхода онкологами и представление о возможности наблюдения в ходе его реализации. Участники опроса указали также на недостаток данных проспективных исследований об алгоритме этого подхода и его долгосрочной эффективности. Ожидания пациентов и их представления о заболевании тоже могут быть барьерами. Внедрению подхода «наблюдай и жди», возможно, будут способствовать применение единого протокола и оценка его пользы в связи с балансом эффективности и безопасности в рутинной практике. Необходимо также приложить дополнительные усилия к изменению восприятия подхода пациентами и онкологами, улучшению взаимодействия радиологов и онкологов, входящих в мультидисциплинарную команду, и к пониманию того, что наблюдение после установления радиойодрезистентности преследует цель повышения качества жизни больных и увеличения ее продолжительности.

Представление онкологов о потенциальном ухудшении исходов, включая появление клинически значимых метастазов и смерть пациентов в ходе последующего наблюдения, было наиболее значимым барьером подхода «наблюдай и жди». Для его преодоления необходимы обратная связь от специалистов о сложностях использования подхода в рутинной практике, большее распространение алгоритмов использования подхода «наблюдай и жди», получение и фиксация данных об исходах (со стороны как онкологов, так и пациентов). Программы обучения онкологов, включая вебинары, широко зарекомендовали себя как эффективный способ внедрения изменений в клиническую практику. Участники опроса указали на ограниченность опыта наблюдения за выживаемостью больных на протяжении всей их жизни одним онкологом, редкую встречаемость РЙР ДРЩЖ, что не позволяет точно оценить сложности использования подхода «наблюдай и жди». Владение доказательной базой подхода позволит свободно обсуждать с пациентами выбор лечения. Взаимодействие онкологов и радиологов, к которым направляют больных для РЙТ, будет способствовать единому пониманию стратегии терапии РЙР ДРЩЖ, в том числе и подхода «наблюдай и жди».

Несмотря на то что в исследовании описаны некоторые барьеры использования подхода «наблюдай и жди», оно имеет ограничения. Сбор данных проводился в довольно разнородной группе врачей, имеющих разные опыт ведения пациентов с РЙР ДРЩЖ, междисциплинарного взаимодействия, уровень знаний и погруженности в проблематику. При этом необходимо учитывать наличие дополнительных драйверов и барьеров, которые могли быть не выявлены, поскольку это первое исследование, которое ставило целью оценить отношение онкологов к изменениям в клинической практике в России.

Заключение

В первом исследовании, направленном на выявление барьеров и драйверов использования подхода «наблюдай и жди», принимали участие онкологи, наблюдающие за пациентами с РЙР ДРЩЖ. Наиболее значимым барьером этого подхода, по мнению респондентов, является отношение врачей к изменениям клинической практики. Для его более широкого внедрения необходимы обучение онкологов, налаживание тесного взаимодействия специалистов мультидисциплинарной команды и вовлечение пациентов в процесс лечения. Такие меры должны быть направлены на изменение отношения к клинической практике онкологов для улучшения качества жизни пациентов с РЙР ДРЩЖ и увеличения ее продолжительности.

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

1. Tuttle R.M., Tala H., Shah J. et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20(12):1341–9. DOI: 10.1089/thy.2010.0178
2. Vaisman F., Momesso D., Bulzico D.A. et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(1):132–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x
3. Vaisman F., Tala H., Grewal R., Tuttle R.M. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid* 2011;21(12):1317–22. DOI: 10.1089/thy.2011.0232
4. Haugen B.R., Sherman S.I. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev* 2013;34(3):439–55. DOI: 10.1210/er.2012-1038
5. Bockisch A., Brose M., Nutting C. et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC): the phase III DECISION trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1055/s-0034-1372011
6. 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
7. Tuttle R.M., Brose M.S., Grande E. et al. Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):295–305. DOI: 10.1016/j.beem.2017.04.014
8. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2–1):28–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41
9. Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M. et al. General principles of antitumor drug therapy. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2–1):28–41. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41
10. Kim H., Park S.Y., Jung J. et al. Improved survival after early detection of asymptomatic distant metastasis in patients with thyroid cancer. *Sci Rep* 2019;9:18745. DOI: 10.1038/s41598-019-55370-w
11. Dadu R., Cabanillas M.E. Optimizing therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: Current state of the art and future directions. *Minerva Endocrinol* 2012;37(4):335–56.
12. Schutz F.A.B., Je Y., Richards C.J., Choueiri T.K. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(8):871–7. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1195
13. Zettinig G., Fueger B.J., Passler C. et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(3):377–82. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01482.x
14. Chiu A.C., Delpassand E.S., Sherman S.I. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3637–42. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4386
15. Henriques De Figueiredo B., Godbert Y., Soubeyran I. et al. Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid* 2014;24(2):270–6. DOI: 10.1089/thy.2013.0061
16. Tuttle R.M. Initial treatment of progressive differentiated thyroid cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(5 Suppl. 9):3–6.
17. Fischer F., Lange K., Klose K. et al. Barriers and strategies in guideline implementation – a scoping review. *Healthc* 2016;4(43):36. DOI: 10.3390/healthcare4030036

Вклад авторов

Е.В. Бородавина: разработка дизайна и концепции исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

А.Ю. Шуринов, С.И. Кутукова: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование;

Е.Н. Недозорова, А.В. Маланчук, Ю.В. Семенченко, С.М. Поварков, К.В. Наровенкова, А.В. Ходкевич, Ю.В. Комоза, К.А. Кофанова, С.П. Дмитриев, Е.Б. Васильева, С.А. Шихамирова, М.Н. Горшенина, Л.Н. Володина, О.А. Снежко, О.А. Стативко, Д.В. Ксенодохов, Ю.Г. Дже-магельдиева, А.И. Хряпа, Д.М. Улимаева, Е.М. Дагба, М.В. Волконский, В.М. Филиппова, М.О. Скорина, О.В. Романчук, И.И. Андриенко, М.В. Шорин, А.А. Ищенко, Р.А. Думбрава, М.Б. Болиева, Ф.В. Царахова, З.А. Годжиева, С.С. Джамирзаева, П.З. Айдаева, М.О. Максимов, И.С. Усольцева, А.О. Милюкова, О.В. Топоркова, В.Д. Сычёв, С.А. Рудаков, С.Т. Сагдиева, М.А. Клочихин, В.В. Молокова, Р.А. Скотников, Е.Н. Еремина, Ю.А. Панасейкин, Я.А. Тюгина, Ю.И. Мурзина: получение данных для анализа;

С.О. Подвязников: получение данных для анализа, редактирование.

Authors' contribution

E.V. Borodavina: development of the design and concept of the study, analysis of the data obtained, article writing, review of publications on the topic of the article;

A.Yu. Shurinov, S.I. Kutukova: data analysis and interpretation, article writing, editing;

E.N. Nedozorova, A.V. Malanchuk, Yu.V. Semenchenko, S.M. Povarkov, K.V. Narovenkova, A.V. Khodkevich, Yu.V. Komoza, K.A. Kofanova, S.P. Dmitriev, E.B. Vasilyeva, S.A. Shikhamirova, M.N. Gorshenina, L.N. Volodina, O.A. Snezhko, O.A. Stativko, D.V. Xenodokhov, Yu.G. Dzhemageldieva, A.I. Khryapa, D.M. Ulimaeva, E.M. Dagba, M.V. Volkonsky, V.M. Filippova, M.O. Skorina, O.V. Romanchuk, I.I. Andrienko, M.V. Shorin, A.A. Ishchenko, R.A. Dumbrava, M.B. Bolieva, F.V. Tsarakhova, Z.A. Gojjeva, S.S. Dzhampirzaeva, P.Z. Aidaeva, M.O. Maximov, I.S. Usoltseva, A.O. Milyukova, O.V. Toporkova, V.D. Sychev, S.A. Rudakov, S.T. Sagdieva, M.A. Klochikhin, V.V. Molokova, R.A. Skotnikov, E.N. Yeremina, Yu.A. Panaseikin, Ya.A. Tyugina, Yu.I. Murzina: collecting data for analysis;

S.O. Podvyaznikov: collecting data for analysis, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

С.В. Кутукова / S.V. Kutukova: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

С.М. Поварков / S.M. Povarkov: <https://orcid.org/0000-0002-7040-0929>

Е.М. Дагба / E.M. Dagba: <https://orcid.org/0000-0002-9351-7687>

А.А. Ищенко / A.A. Ischenko: <https://orcid.org/0000-0001-8949-1376>
М.Б. Болиева / M.B. Bolieva: <https://orcid.org/0000-0003-3450-017X>
З.А. Годжиева / Z.A. Godjjeva: <https://orcid.org/0009-0001-3883-7039>
М.О. Максимов / M.O. Maximov: <https://orcid.org/0009-0009-9636-4688>
И.С. Усольцева / I.S. Usoltseva: <https://orcid.org/0009-0003-8857-3275>
П.З. Айдаева / P.Z. Aidaeva: <https://orcid.org/0009-0006-3158-2201>
В.Д. Сычёв / V.D. Sychev: <https://orcid.org/0000-0002-9498-3719>
М.А. Клочихин / M.A. Klochikhin: <https://orcid.org/0000-0002-8959-7450>
Е.Н. Еремина / E.N. Eremina: <https://orcid.org/0000-0002-0119-560X>
Ю.А. Панасейкин / Yu.A. Panaseykin: <https://orcid.org/0000-0003-4537-0534>
С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

Конфликт интересов. Первый автор получил гонорар за вклад других авторов в публикацию. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Conflict of interest. The first author received honorarium for other authors work that contributed to this publication. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Финансирование. Данная статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd.

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.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 04.03.2024. Принята к публикации: 22.03.2024.

Article submitted: 04.03.2023. Accepted for publication: 22.03.2024.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-83-91>

Низкий стоматологический статус как индикатор малигнизации слизистой оболочки полости рта

Е.В. Кочурова¹, В.Н. Николенко¹, Е.О. Кудасова², О.И. Панферова¹, О.С. Гуйтер³, А.В. Сепп⁴, А.В. Зотов⁴

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Московский финансово-промышленный университет «Синергия»; Россия, 125315 Москва, Ленинградский проспект, 80Б, корп. 5;

³ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9;

⁴ООО «Лаборатория Гемотест»; Россия, 123112 Москва, Пресненская наб., 12

Контакты: Екатерина Владимировна Кочурова evkochurova@mail.ru

Введение. Проявление онконастороженности при диспансерном наблюдении врачом-стоматологом очень актуально. Самыми доступными вариантами профилактики малигнизации слизистой оболочки полости рта служат санация, регулярная профессиональная гигиена полости рта, а также просветительская работа среди врачей и населения. Однако, несмотря на визуальную доступность тканей и органов полости рта, наблюдается ежегодный прирост злокачественных новообразований данной области. При этом у большинства пациентов диагностируется опухолевый процесс последней стадии. Злокачественные новообразования органов головы и шеи требуют особого внимания в связи с высоким риском ограничения жизнедеятельности даже при процессе ранней стадии.

Цель исследования – определение корреляционной связи малигнизации слизистой оболочки полости рта с отягощенным стоматологическим статусом пациентов.

Материалы и методы. Проведено контролируемое исследование, в которое вошли 142 пациента с раком слизистой оболочки полости рта, без последовательного или параллельного включения больных в группы. Стоматологический статус оценивали на этапе первичного обращения за помощью или в ходе диспансеризации, планово, посредством определения основных стоматологических индексов. Морфологический диагноз устанавливали с помощью гистологической верификации.

Результаты. У большинства пациентов с опухолями полости рта отмечалось наличие твердых зубных отложений (81,7 % случаев). Состояние мягких тканей помимо наличия элемента поражения на слизистой оболочке характеризовалось кровоточивостью (69 % случаев). Выявлена патология пародонта средней тяжести (19 % случаев). У пациентов с опухолями полости рта отмечались острый травмирующий край твердых тканей (70 % случаев), обширный кариозный процесс (26 % случаев) и наличие съемных протезов (82 % случаев).

Заключение. Значения исследуемых показателей у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта показывают связь с отягощением общесоматического статуса. Все исследуемые пациенты нуждались в стоматологическом лечении и обучении гигиеническому уходу за полостью рта.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, слизистая оболочка полости рта, стоматологический статус, гигиена полости рта, санация полости рта

Для цитирования: Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Кудасова Е.О. и др. Низкий стоматологический статус как индикатор малигнизации слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):83–91. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-83-91>

Low level of the dental health as an indicator of malignant of the oral mucosa

E.V. Kochurova¹, V.N. Nikolenko¹, E.O. Kudasova², O.I. Panferova¹, O.S. Guiter³, A.V. Sepp⁴, A.V. Zotov⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Moscow University for Industry and Finance "Synergy"; Bld. 5, 80B Leningradsky Prospekt, Moscow 125315, Russia;

³Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

⁴LLC "Gemotest Laboratory"; 12 Presnenskaya Emb., Moscow 123112, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Kochurova evkochurova@mail.ru

Introduction. The manifestation of oncological alertness during dispensary observation by a dentist is very important. The most accessible options for preventing malignancy of the oral mucosa are sanitation, regular professional oral hygiene, as well as educational work among doctors and the population. However, despite the visual accessibility of tissues and organs of the oral cavity, there is an annual increase in malignant neoplasms in this area. In this case, most patients are diagnosed with a tumor process of the last stage. Malignant neoplasms of the head and neck organs require special attention due to high risk of disability even at an early stage.

Aim. To evaluate a correlation between malignancy of the oral mucosa and the burdened dental status of patients.

Materials and methods. A controlled study was conducted which included 142 patients with cancer of the oral mucosa without sequential or parallel inclusion of patients in groups. Dental status was assessed at help-seeking stage or during clinical examination, as planned, by evaluation of main dental indices. The morphological diagnosis was established using histological verification.

Results. The majority of patients with oral tumors had hard dental plaque (81.7 % of cases). The condition of the soft tissues, in addition to presence of the mucous membrane lesion, was characterized by bleeding (69 % of cases). Moderate periodontal pathology was detected (19 % of cases). Patients with the cavity tumors had an acute traumatic edge of hard tissues (70 % of cases), extensive caries (26 % of cases) and the presence of removable dentures (82 % of cases).

Conclusion. The values of parameters evaluated in patients in the study with squamous cell carcinoma of the oral mucosa show its relation to aggravation of general somatic status. All patients in the study required dental treatment and training in oral hygiene care.

Keywords: squamous cell carcinoma, oral mucosa, dental status, oral hygiene, oral sanitation

For citation: Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Kudasova E.O. et al. Low level of the dental health as an indicator of malignant of the oral mucosa. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(4):83–91. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-83-91>

Введение

Роль онконастороженности в стоматологии год от года возрастает, так как ежегодно увеличивается число пациентов с патологией полости рта с высоким риском малигнизации. Самым доступным вариантом профилактики развития злокачественных новообразований полости рта является ее своевременная санация [1]. Однако с учетом высокой степени малигнизации и неблагоприятного прогноза необходимы также ранняя диагностика, диспансеризация, регулярная профессиональная гигиена и просветительская работа среди населения и врачей.

Несмотря на хорошую визуализацию тканей и органов полости рта, большинство пациентов обращаются за медицинской помощью на последних стадиях опухолевого процесса [2], что обуславливает неблагоприятное течение заболевания и недостаточную эффективность лечения.

Исследования показали, что восприятие человеческим глазом влажной и блестящей поверхности слизистой оболочки полости рта (СОПР) ограничено из-за появления бликов [3], что может выступать одним из факторов низкой онконастороженности [4–6]. По данным статистики, обращаемость пациентов на I–II стадии опухолевого процесса составляет около 30 % [7]. В связи с этим актуальны поиск и разработка новых алгоритмов междисциплинарного взаимодействия стоматологов, онкологов и терапевтов. Улучшение состояния здоровья полости рта, а также применение неинвазивных систем маркеров позволят повысить

эффективность ранней диагностики, мониторинга и динамического наблюдения за пациентами с элементами поражения СОПР [8]. Несмотря на лечение и последующую реабилитацию, у пациентов со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области наблюдается высокий риск ограничения жизнедеятельности, даже при обнаружении патологического процесса на ранней стадии. Несмотря на профилактические мероприятия, число впервые выявленных случаев злокачественных опухолей головы и шеи имеет неизменный прирост и составляет 20 % [9], большинство новообразований локализуется в полости рта [10].

В Российской Федерации в 2020 г. впервые выявлены 556 036 случаев злокачественных новообразований; их среднегодовой прирост составил 14,2 % [2]. Наиболее распространенным среди всех злокачественных опухолей (до 90 % случаев) является плоскоклеточный рак (ПКР), особенно органов полости рта и СОПР [11]. Несмотря на развитие диагностических подходов, заболеваемость и смертность от этого заболевания все еще растут [12].

Ранее ПКР СОПР выявляли преимущественно у больных пожилого возраста. Однако рецидивы опухоли чаще встречаются у более молодых пациентов [13].

Неблагоприятное течение заболевания можно объяснить длительностью большинства современных диагностических мероприятий [14], что приводит к задержке установления диагноза и, соответственно, назначения лечения, а также низким стоматологическим статусом пациентов [15]. Большую роль в развитии ПКР СОПР

играют заболевания твердых и мягких тканей полости рта, вредные привычки и низкая онконастороженность больных [16].

Биомаркеры как молекулярные сигнатуры являются индикаторами нормального биологического или патологического процесса и фармакологическим ответом на лечение, поэтому они могут помочь в обнаружении, диагностике и определении прогноза заболевания [17].

Таким образом, возникает необходимость в улучшении ранней диагностики злокачественных новообразований СОПР на основе клинического, морфологического исследований и иммуноферментного анализа.

Цель исследования — определение корреляционной связи малигнизации СОПР у пациентов с низким стоматологическим статусом.

Материалы и методы

Проведено контролируемое исследование, в которое вошли 142 пациента в возрасте от 35 до 84 лет (медиана $53,0 \pm 0,7$ года). Клинический и стоматологический осмотры больных осуществляли в соответствии с национальными стандартами Российской Федерации (ГОСТ Р 52379–2005) и правилами ICH guideline for good clinical practice (ICH GCP) под контролем локального этического комитета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Стоматологический осмотр включал рекомендации Стоматологической ассоциации России (СтАР), определение индексов и составление карты стоматологического здоровья. Основным критерием отбора пациентов в исследование являлось наличие подтвержденного морфологического диагноза ПКР СОПР.

При первичном обнаружении патологического процесса в СОПР чаще всего отмечалась безболезненность элемента поражения; длительность течения процесса была неизвестна (рис. 1).

Для проведения морфологической верификации элемента поражения СОПР пациентов направляли в онкологические службы по месту жительства/регистрации. Морфологическая верификация ПКР СОПР основывалась на результатах цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований (рис. 2).

Распределение пациентов по возрасту показало, что наибольшая обращаемость наблюдалась в возрастной группе 60–64 года, что соответствует статистическим данным за 2020 г. [7] (табл. 1).

Здоровье зубов, состоятельность пломб и ортопедических протезов подтверждали после осмотра и рентгенологических исследований. Среди поражений СОПР отмечали первичные и вторичные элементы [18] (табл. 2).

Оценка стоматологического здоровья пациентов включала опрос, клинико-стоматологический осмотр,

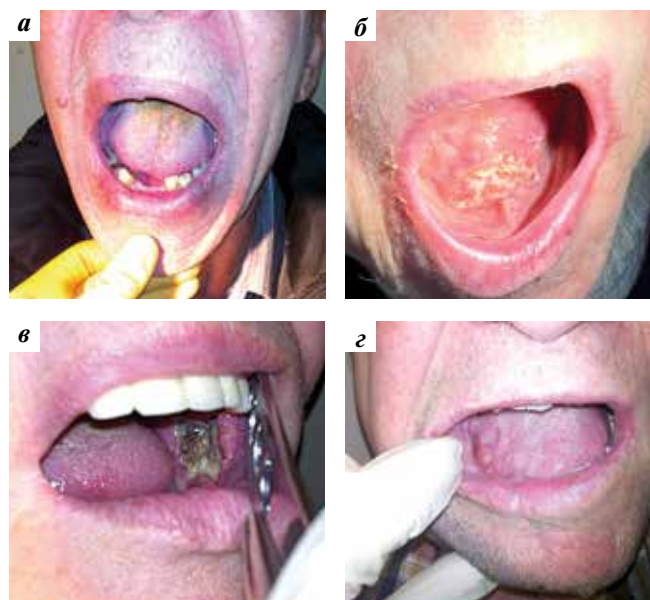


Рис. 1. Состояние слизистой оболочки полости рта у пациентов основной группы. Элемент поражения: а — альвеолярный гребень нижней челюсти; б — дно полости рта с переходом на язык; в — ретромолярная область нижней челюсти слева; г — боковая поверхность языка справа

Fig. 1. Condition of the oral mucosa in patients of the main group. The lesion element: а — the alveolar ridge of the lower jaw, б — the bottom of the oral cavity with a transition to the tongue; в — the retromolar region of the lower jaw on the left; г — the lateral surface of the tongue on the right

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным группам, согласно рекомендациям Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (n = 142)

Table 1. Distribution of patients by age groups according to the recommendations of the P.A. Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute — a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia (n = 142)

Возраст, лет Age, years	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
35–39	1	0,70
40–44	7	4,93
45–49	13	9,15
50–54	15	10,56
55–59	18	12,68
60–64	32	22,54
65–69	17	11,97
70–74	20	14,08
75–79	11	7,75
80–84	8	5,64
Всего	142	100

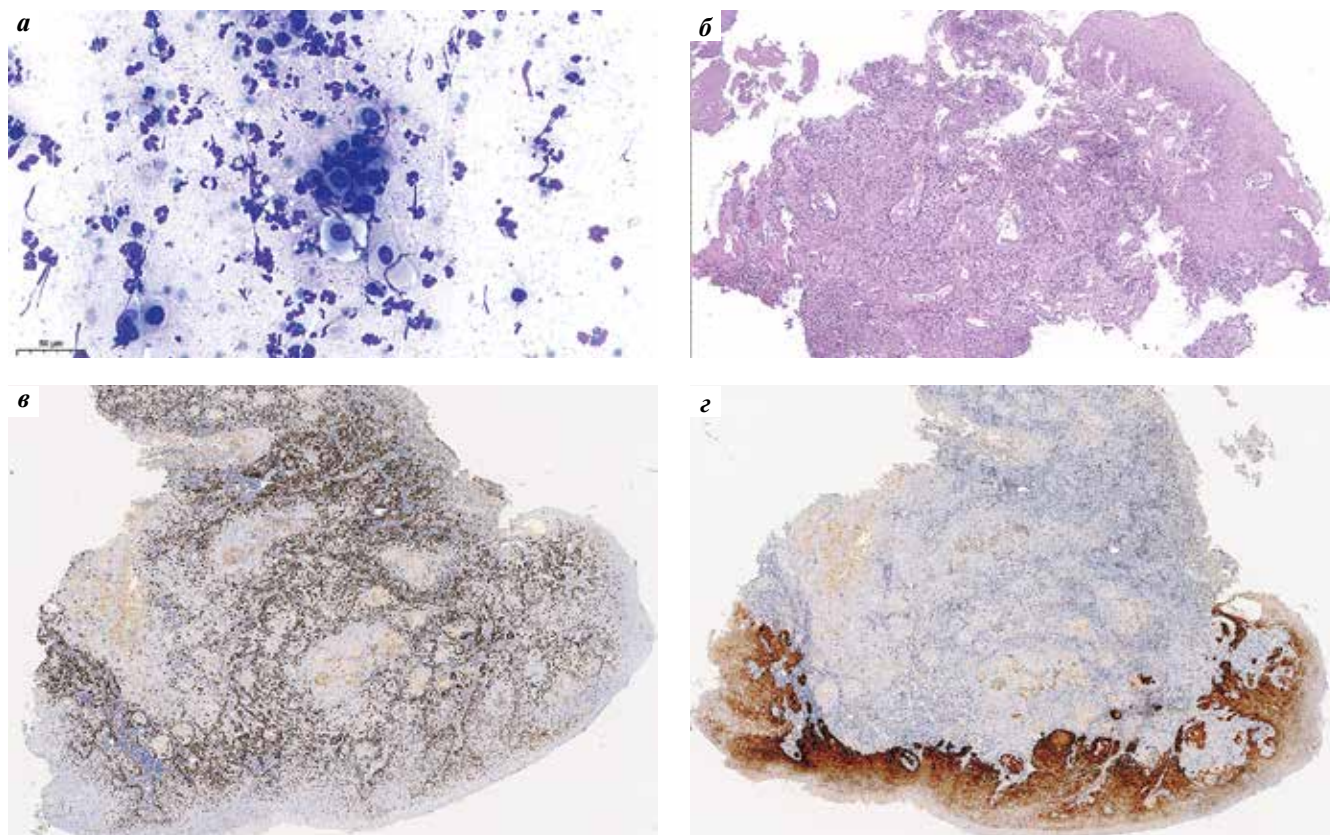


Рис. 2. Диагностика плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта: а – окраска по Лейшману, $\times 400$ (цитологический метод); б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$ (гистологический метод); в – экспрессия p63, $\times 20$ (иммуногистохимический метод); з – экспрессия p16, $\times 20$ (иммуногистохимический метод)

Fig. 2. Diagnosis of squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a – Leishman stain, $\times 400$ (cytological method); б – hematoxylin and eosin staining, $\times 50$ (histological method); в – expression of p63, $\times 20$ (immunohistochemical method); з – expression of p16, $\times 20$ (immunohistochemical method)

Таблица 2. Стоматологическое здоровье пациентов ($n = 142$)

Table 2. Dental health of patients ($n = 142$)

Показатель Parameter	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Зубные отложения Dental plaque	116	81,69
Острый край зуба/пломбы/протеза Sharp edge of tooth/filling/prosthesis	100	70,42
Пломба коронковой части зуба Filling of the crown part of the tooth	122	85,92
Несъемный протез Fixed prosthesis	74	52,11
Съемный протез Removable denture	26	18,31
Поражение слизистой оболочки полости рта Damage to the oral mucosa	127	89,44
Всего Total	142	100

сбор анамнеза, пальпацию лимфатических узлов, осмотр преддверия полости рта и собственно самой полости рта (слизистой оболочки дна полости рта, языка, щек, неба, небных миндалин и зева). Особое внимание обращали на состояние слизистой оболочки внутренних поверхностей губ, щек (по линии смыкания зубов), дна, а также области, граничащей с пораженными зубами/несостоятельными протезами.

Дополнительно проводили такие обследования, как рентгенологическая диагностика (внутриротовая контактная рентгенография, ортопантомография), оценка стоматологических индексов, зондирование и перкуссия зубных рядов.

Результаты

При определении пародонтальных индексов из расчета были исключены пациенты с полным отсутствием зубов. Индексы рассчитывали стандартно – по формулам (табл. 3).

Гигиеническое состояние полости рта пациентов определяется наличием твердых и мягких зубных отложений (81,69 % случаев). Наиболее часто встречалось значение индексов оценки гигиенического состояния

Таблица 3. Распределение пациентов групп исследования по исследуемым стоматологическим индексам

Table 3. Distribution of patients in the study groups according to the evaluated dental indices

Индекс Index	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Индекс эффективности гигиены полости рта (Podshadley, Haley—PHP) Oral Hygiene Performance Index (Podshadley, Haley—PHP)	61	42,9
Индекс Грина—Вермиллиона (ОHI-S) Green—Vermillion Index (OHI-S)	61	42,9
Индекс Силнеса—Лозе Silness—Loe index	61	42,9
Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN	53	37,3
Пародонтальный индекс Periodontal index	53	37,3
Индекс Мюллемана—Коуэлла Mulleman—Cowell index	53	37,3
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс Papillary-marginal-alveolar index (PMA)	53	37,3
Индекс КПУ CPO index	116	81,7

этой области, равное 2, что соответствует неудовлетворительному уровню: диагностировали наддесневой зубной камень от 1/3 до 2/3 коронковой части зуба/протеза, поддесневой зубной камень в виде отдельных глыбок с визуализацией налета (от тонкого до вырванного объема) (табл. 4).

Самой распространенной патологией десен у пациентов с элементами поражения СОПР был гингивит (69,01 % случаев). При этом сразу после проведения исследования или в пределах 30 с после него наблюдалась кровоточивость, что соответствует значению 2 индекса Мюллемана—Коуэлла, определяющего степень кровоточивости десен (табл. 5).

Тяжесть заболевания пародонта соответствовала значению 2 (средняя степень) индексов стоматологического здоровья. При этом индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта (Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN) оказался равен 3, что свидетельствует о необходимости проведения кюретажа зубодесневого кармана глубиной до 5 мм (табл. 6).

Состояние твердых тканей зубов пациентов с ПКР СОПР характеризовалось множественным кариозным процессом — как первичным, так и вторичным

Таблица 4. Гигиенические характеристики полости рта пациентов

Table 4. Hygienic characteristics of the oral cavity of patients

Показатель Parameter	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Зубные отложения: Dental deposits:		
есть yes	116	81,69
нет no	26	18,31
Индекс эффективности гигиены полости рта (Podshadley, Haley—PHP): Oral Hygiene Performance Index (Podshadley, Haley—PHP):		
0	4	2,82
1	11	7,75
2	28	19,72
3	18	12,68
Индекс Грина—Вермиллиона (ОHI-S): Green—Vermillion Index (OHI-S):		
0	1	0,70
1	16	11,27
2	26	18,31
3	18	12,68
Индекс Силнеса—Лозе: Silness—Loe index:		
0	1	0,70
1	13	9,15
2	28	19,72
3	11	7,75
Всего Total	142	100

Таблица 5. Характеристика состояния десен пациентов

Table 5. Characteristics of the gums condition of patients

Показатель Parameter	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Гингивит: Gingivitis:		
есть yes	98	69,01
нет no	44	30,99
Степень кровоточивости десен (по индексу Мюллемана—Коуэлла): Degree of gum bleeding (according to the Mulleman—Cowell index):		
0	2	1,41
1	18	12,68
2	23	16,20
3	10	7,04
Всего Total	142	100

Таблица 6. Характеристика состояния пародонта пациентов

Table 6. Characteristics of periodontal disease of patients

Индекс	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта (Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN): Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN):		
0	0	0
1	6	4,23
2	19	13,38
3	21	14,79
4	7	4,93
Пародонтальный индекс: Periodontal index:		
0	2	1,41
1	12	8,45
2	27	19,01
3	12	8,45
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА): Papillary-marginal-alveolar index (PMA):		
0	1	0,70
1	13	9,15
2	30	21,13
3	9	6,34
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>142</i>	<i>100</i>

(85,92 % случаев). В 52,11 % случаев была необходимость восполнения дефектов зубных рядов несъемными, в 18,31 % — съемными ортопедическими протезами. У большинства больных (70,42 %) наблюдалась хроническая травма слизистой оболочки рта из-за острого края зуба, пломбы или протеза. Значения индекса КПУ были равны 2 (28,87 % случаев) и 3 (28,17 % случаев) баллам (табл. 7).

Мы проанализировали зависимость состояния стоматологического здоровья от стадии опухолевого процесса по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM). Было выявлено, что наиболее частым признаком стоматологического статуса независимо от стадии является наличие пломбы коронковой части зуба. Наблюдалось нарастание степени выраженности всех признаков, определяющих стоматологическое здоровье, за исключением III стадии (выраженность признаков на данной стадии ниже, чем на I стадии) (табл. 8).

Оценка стоматологического статуса по шкале оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (ECOG Performance Status)

Таблица 7. Характеристика поражений твердых тканей зубов пациентов

Table 7. Characteristics of lesions of hard tissues of teeth of patients

Показатель Parameter	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Пломба коронковой части зуба: Filling of the crown part of the tooth:		
есть yes	122	85,92
нет no	20	14,08
Острый край пломбы/зуба/протеза: Sharp edge of filling/tooth/prosthesis:		
есть yes	100	70,42
нет no	42	29,58
Протез: Prosthesis:		
несъемный non-removable		
есть yes	74	52,11
нет no	68	47,89
съемный removable		
есть yes	26	18,31
нет no	116	81,69
Индекс КПУ: CPO index:		
0	0	0
1	6	4,23
2	41	28,87
3	40	28,17
4	37	26,06
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>142</i>	<i>100</i>

показала соответствие степени выраженности признаков стоматологического здоровья и отягощенности общесоматического статуса. Однако из-за незначительной численности пациентов со значением 4 балла по данной шкале выявлено резкое снижение выраженности всех признаков стоматологического здоровья (3,52 %). У больных всех подгрупп самым выраженным из этих признаков было наличие пломбы на коронковой части зубов, за исключением пациентов со значением 1 балл по шкале ECOG Performance Status, у которых чаще встречались зубные отложения (табл. 9).

Таблица 8. Стоматологический статус пациентов групп исследования в зависимости от стадии по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM), %

Table 8. Dental status in patients of the study groups, depending on the stage according to the Tumor, Nodus and Metastasis classification (TNM), %

Показатель Parameter	I стадия I stage	II стадия II stage	III стадия III stage	IV стадия IV stage
Зубные отложения Dental plaque	14,08	23,94	9,15	34,51
Острый край зуба/пломбы/протеза Sharp edge of tooth/filling/prosthesis	12,68	20,42	7,75	29,58
Коронковая пломба Crown filling	14,79	24,65	11,27	35,21
Несъемный протез Fixed prosthesis	8,45	16,90	7,04	19,72
Съемный протез Removable denture	2,82	2,82	1,41	11,27
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>16,90</i>	<i>26,06</i>	<i>14,08</i>	<i>42,96</i>

Таблица 9. Стоматологический статус пациентов групп исследования в зависимости от баллов по шкале оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (ECOG Performance Status), %

Table 9. Dental status in patients of study groups depending on the points on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale (ECOG Performance Status), %

Показатель Parameter	0 баллов 0 points	1 балл 1 point	2 балла 2 points	3 балла 3 points	4 балла 4 points
Зубные отложения Dental plaque	5,63	12,68	24,65	35,21	3,52
Острый край зуба/пломбы/протеза Sharp edge of tooth/filling/prosthesis	5,63	11,97	21,83	28,87	2,11
Коронковая пломба Crown filling	7,04	11,27	25,35	38,73	3,52
Несъемный протез Fixed prosthesis	4,23	10,56	17,61	17,61	2,11
Съемный протез Removable denture	1,41	2,82	6,34	7,75	0
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>7,75</i>	<i>15,49</i>	<i>30,99</i>	<i>42,25</i>	<i>3,52</i>

На основе результатов морфологического исследования и распределения пациентов в зависимости от локализации опухоли было выявлено, что наиболее часто опухоль локализуется в языке (33,1 %). Это соответствует статистическим данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России [7]. Реже наблюдали элемент поражения слизистой оболочки дна полости рта и альвеолярного отростка/части челюсти (24,65 и 16,20 % соответственно), что может быть связано с использованием зубных протезов, требующих перебазиовки или замены.

Обсуждение

Для пациентов с подтвержденным диагнозом ПКР СОПР характерен низкий стоматологический статус, они нуждаются в стоматологическом лечении. Клинико-стоматологическое состояние больных полностью подтверждается исследуемыми индексами. В связи с тем, что стадирование по классификации TNM и шкале ECOG Performance Status проводилось только у пациентов с ПКР, не было возможности сравнить полученные показатели с данными пациентов с другими опухолями. Поскольку в исследовании принимали участие больные без отдаленного метастазирования, общесоматический статус априори не был отягощен, хотя преобладали пациенты с заболеванием IV стадии.

Заключение

Значения исследуемых показателей у больных ПКР СОПР демонстрируют связь стоматологического статуса с общесоматическим индексом

и стадией опухолевого процесса. Все исследуемые пациенты нуждались в стоматологическом лечении и обучении гигиеническому уходу за полостью рта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кочурова Е.В., Козлов С.В., Николенко В.Н., Гуйтер О.С. Влияние вида конструкции стоматологического протеза на уровень биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области. Российский стоматологический журнал 2013;5:32–4. Kochurova E.V., Kozlov S.V., Nikolenko V.N., Guitter O.S. Influence of the type of dental prosthesis on the level of biomarkers of the salivary fluid of patients with acquired defects of the maxillo-facial area. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal = Rossijskij stomatologicheskij zhurnal 2013;5:32–4. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, A.O. Shahzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gercena – branch of Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russia, 2021. 239 p. (In Russ.).
3. Machiels J.-P., René Leemans C., Golusinski W. et. al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(11):1462–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
4. Сикорский Д.В., Подвязников С.О., Канищева Н.В. и др. Тотальная глосsectомия в комбинированном и комплексном лечении орорфарингеального рака: ближайшие результаты. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):38–46. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-38-46 Sikorsky D.V., Podvyaznikov S.O., Kanishcheva N.V. et. al. Total glossectomy in multimodal treatment of oropharyngeal cancer: immediate results. Oupukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(1):38–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-38-46
5. Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.Ю. и др. Использование кожно-фасциального лучевого лоскута для реконструкции дефектов твердого и мягкого неба. Стоматология 2021;100(6):38–43. DOI: 10.17116/stomat202110006138 Bolotin M.V., Mudunov A.M., Sobolevskiy V.Yu. Use of radial forearm free flap for the reconstruction of hard and soft palate. Stomatology = Stomatologiya 2021;100(6):38–43. (In Russ.). DOI: 10.17116/stomat202110006138
6. Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Сеферян К.Г. Влияние противоопухолевого лечения на стоматологический статус пациентов со злокачественными новообразованиями орорфарингеальной зоны. Кубанский научный медицинский вестник 2017;(5): 111–9. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-111-119 Izhnina E.V., Kochurova E.V., Seferyan K.G. Changes of dental status in patients with malignant tumor of oropharyngeal region during antitumor treatment. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin 2017;(5):111–9. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-111-119
7. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, A.O. Shahzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gercena – branch of Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russia, 2021. 252 p. (In Russ.).
8. Антонов И.И., Мудров В.П., Нелюбин В.Н. и др. Современные возможности и перспективы иммуотропной терапии хронического генерализованного пародонтита. Медицинская иммунология 2021;23(5):1055–68. DOI: 10.15789/1563-0625-COA-2156 Antonov I.I., Mudrov V.P., Nelyubin V.N. et al. Current opportunities and perspectives of immunotropic therapy in chronic generalized periodontitis. Medicinskaya immunologiya = Medical Immunology 2021;23(5):1055–68. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-COA-2156
9. Базарный В.В., Мандра Ю.В., Полушина Л.Г. Клиническая информативность хемокинов ротовой жидкости при хроническом пародонтите. Медицинская иммунология 2021;23(2):345–52. DOI: 10.15789/1563-0625-CVO-2162 Bazarny V.V., Mandra Yu.V., Polushina L.G. et. al. Clinical value of oral fluid chemokines in chronic periodontitis. Medicinskaya immunologiya = Medical Immunology 2021;23(2):345–52. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-CVO-2162
10. Ратушный М.В., Поляков А.П., Каприн А.Д. Современные критерии отбора пациентов для реконструкции висцеральных ми аутоотрансплантатами верхних отделов аэродигестивного тракта при лечении злокачественных опухолей головы и шеи. Сибирский онкологический журнал 2021;20(3):28–38. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-28-38 Ratushny M.V., Polyakov A.P., Kaprin A.D. et. al. Modern criteria for the selection of head and neck cancer patients for reconstruction of the upper aerodigestive tract by the visceral flaps. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2021;20(3): 28–38. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-28-38
11. Alves A.M., Diel L.F., Lamers M.L. Macrophages and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review. J Oral Pathol Med 2018;47(5):460–7. DOI: 10.1111/jop.12643
12. Решетов И.В., Макаров В.Н. Радиочастотная абляция опухолей головы и шеи без контакта с электродами. Голова и шея. Русский журнал 2018;3:20–7. DOI: 10.25792/HN.2018.6.3.20-27 Reshetov I.V., Makarov V.N. Radiofrequency ablation of head and neck tumors without contacting electrodes. Golova i sheya. Russkij zhurnal = Head and neck. Russian Journal 2018;3:20–7. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2018.6.3.20-27
13. Hussein A.A., Helder M.N., de Visscher J.G. et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review. Eur J Cancer 2017;82:115–27. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.026
14. Аллахвердиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н. и др. Современные проблемы диагностики опухолей головы и шеи. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия 2020;3(3):13–34. DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-3-13-34 Allakhverdieva G.F., Sinyukova G.T., Sholokhov V.N. et. al. Current problems in the diagnosis of head and neck tumors.

- Onkologicheskij zhurnal: lucheвая diagnostika, lucheвая terapiya = Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy 2020;3(3):13–34. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-3-13-34
15. Navarro Cuéllar C., Tousidonis Rial M., Antúnez-Conde R. et. al. Functional outcomes with facial artery musculo-mucosal (famm) flap and dental implants for reconstruction of floor of the mouth and tongue defects in oncologic patients. J Clin Med 2021;10(16):3625. DOI: 10.3390/jcm10163625
16. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Мониторинг пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах комплексного лечения. Вопросы онкологии 2017;63(1):90–4. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-1-90-94
Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Monitoring of patients with tumors of the maxillofacial area on stages of complex treatment. Voprosy oncologii = Oncology Issues 2017;63(1):90–4. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-1-90-4
17. Горбатова Е.А., Козлова М.В., Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Роль биологических маркеров ротовой жидкости в клиническом течении плоского лишая. Пародонтология 2021;26 (3):203–9. DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-3-203-209
Gorbatova E.A., Kozlova M.V., Kushlinsky N.E., Gershtein E.S. The role of oral fluid biological markers in the clinical course of lichen planus. Parodontologiya = Parodontology 2021;26(3): 203–9. (In Russ.). DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-3-203-209
18. Johnson N.W., Jayasekara P., Amarasinghe A.A. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. Periodontology 2000 2011;57(1):19–37. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00401.x

Вклад авторов

Е.В. Кочурова: разработка дизайна исследования, редактирование;
Е.О. Кудасова, О.И. Панферова: сбор и обработка материала;
А.В. Сепп, А.В. Зотов: анализ полученных данных;
В.Н. Николенко: написание текста статьи;
О.С. Гуйтер: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

E.V. Kochurova: research design development, editing;
E.O. Kudasova, O.I. Panferova: collection and processing of material;
A.V. Sepp, A.V. Zotov: analysis of the data obtained;
V.N. Nikolenko: article writing;
O.S. Guiter: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID authors

Е.В. Кочурова / E.V. Kochurova: <http://orcid.org/0000-0002-6033-3427>
В.Н. Николенко / V.N. Nikolenko: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>
Е.О. Кудасова / E.O. Kudasova: <https://orcid.org/0000-0002-2603-3834>
О.И. Панферова / O.I. Panferova: <https://orcid.org/0000-0001-9392-0989>
О.С. Гуйтер / O.S. Guiter: <https://orcid.org/0000-0003-1707-7015>
А.В. Сепп / A.V. Sepp: <https://orcid.org/0009-0005-0685-9742>
А.В. Зотов / A.V. Zotov: <https://orcid.org/0000-0002-0885-2684>

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 локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 18-21 от 26.10.2021 г.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 05.10.2023. **Принята к публикации:** 09.11.2023.

Article submitted: 05.10.2023. **Accepted for publication:** 09.11.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-92-100>

Низкая экспрессия генов *ST6GAL2* и *CD248* как неблагоприятный прогностический маркер плоскоклеточной карциномы полости рта

И.К. Федорова, Е.С. Колегова, Е.А. Простакишина, Т.Д. Дампилова, М.Р. Патышева, П.С. Ямшиков, Е.В. Денисов, Е.Л. Чойнзонов, Д.Е. Кульбакин

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

Контакты: Ирина Казановна Федорова irina_fedorova96@mail.ru

Введение. Плоскоклеточная карцинома полости рта (ПКПР) является агрессивным и быстро прогрессирующим заболеванием. Склонность к прогрессированию опухолевого процесса обусловлена клинико-патологическими характеристиками больного и биологическими особенностями опухоли. Большую роль в прогрессии опухоли имеют молекулярно-генетические нарушения, отражающиеся на транскриптомном уровне, что может быть использовано в прогнозе исхода заболевания.

Цель исследования – выявить маркеры для оценки риска прогрессирования ПКПР.

Материалы и методы. На основании данных базы «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) проведен биоинформатический поиск генов, ассоциированных с прогрессией ПКПР (отобраны 11 генов). Затем выполнен ретроспективный анализ клинических данных и гистологического материала 38 больных ПКПР, проходивших лечение в Научно-исследовательском институте онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» с 2018 по 2021 г. Исследовались фиксированные образцы опухолевой ткани. Уровень экспрессии генов определялся методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Показано, что снижение уровня матричной РНК *ST6GAL2* связано с наличием лимфогенных метастазов, а уменьшение уровня матричной РНК *CD248* – с возникновением рецидивов.

Заключение. Уровень экспрессии генов *ST6GAL2* и *CD248* может использоваться в качестве предикторов неблагоприятного прогноза ПКПР.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома полости рта, *ST6GAL2*, *CD248*, прогрессия опухоли, «Атлас ракового генома»

Для цитирования: Федорова И.К., Колегова Е.С., Простакишина Е.А. и др. Низкая экспрессия генов *ST6GAL2* и *CD248* как неблагоприятный прогностический маркер плоскоклеточной карциномы полости рта. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):92–100. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-92-100>

Low expression of the *ST6GAL2* and *CD248* genes as an unfavorable prognostic marker of oral squamous cell carcinoma

I.K. Fedorova, E.S. Kolegova, E.A. Prostakishina, T.D. Dampilova, M.R. Patysheva, P.S. Yamshchikov, E.V. Denisov, E.L. Choyazonov, D.E. Kulbakin

Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Irina Kazanovna Fedorova irina_fedorova96@mail.ru

Introduction. Squamous cell carcinoma (SCC) of the oral cavity is an aggressive and rapidly progressing disease. The tendency to progression of the tumor process is due to the clinical and pathological characteristics of the patient and the biological characteristics of the tumor. Molecular and genetic disorders related with transcriptome level play an important role in tumor progression, which can be used in predicting the outcome of the disease.

Aim. To identify markers for assessing the risk of the SCC progression.

Materials and methods. Based on the data of the Cancer Genome Atlas database, a bioinformatic search for genes associated with the progression of SCC was performed (11 genes were selected). Then we performed a retrospective analysis of clinical data and histological material from 38 patients with SCC treated at the Scientific Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences from 2018 to 2021. Fixed samples of tumor tissue were examined. The level of gene expression was determined by real-time quantitative polymerase chain reaction.

Results. It was shown that decrease in the *ST6GAL2* matrix RNA level is associated with presence of lymphogenic metastases and decrease in the *CD248* matrix RNA level is associated with the occurrence of relapses.

Conclusion. Expression level of the *ST6GAL2* and *CD248* genes can be used as predictors of an unfavorable prognosis of SCC.

Keywords: squamous cell oral carcinoma, *ST6GAL2*, *CD248*, tumor progression, The Cancer Genome Atlas

For citation: Fedorova I.K., Kolegova E.S., Prostakishina E.A. et al. Low expression of the *ST6GAL2* and *CD248* genes as an unfavorable prognostic marker of oral squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):92–100. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-92-100>

Введение

Плоскоклеточная карцинома полости рта (ПКПР) является самым частым злокачественным новообразованием данной локализации: частота ее встречаемости достигает 90 % [1]. Несмотря на визуальную доступность, в 60 % случаев ПКПР диагностируется на III–IV стадии, что определяет плохой прогноз заболевания (максимальная 5-летняя выживаемость составляет 30 %) [2]. Причинами неблагоприятного прогноза являются агрессивная местная инвазия, регионарное метастазирование и раннее возникновение рецидивов [3]. До 86 % всех опухолей полости рта рецидивируют в первые 2 года после лечения, при этом ранние рецидивы имеют худший прогноз, чем поздние. Следует отметить, что при выявлении рецидива ПКПР частота летального исхода может составлять до 92 % [4, 5].

Метастазирование в регионарные лимфатические узлы шеи является наиболее значимым независимым прогностическим фактором, снижающим показатели выживаемости на 50 %. Даже на ранних стадиях опухолевого процесса (T1–2) остается высокий риск метастазирования в лимфатические узлы шеи. Кроме того, более чем у 30 % пациентов с ПКПР после профилактического выполнения шейной лимфодиссекции на стороне поражения выявляются скрытые метастазы [6].

Для предотвращения развития рака, его ранних диагностики и лечения, а также для прогнозирования заболевания нужно знать молекулярные особенности опухоли и факторы, приводящие к возникновению опухолевого процесса. В связи с этим для своевременной коррекции терапии и ведения пациентов после операции необходим поиск маркеров течения и прогрессирования заболевания.

Цель исследования — выявление маркеров оценки риска прогрессирования ПКПР.

Материалы и методы

В исследование вошли 63 пациента европеоидной расы с верифицированным диагнозом ПКПР (с от-

рицательным статусом вируса папилломы человека, стадией T2–4N0–3M0 (I–VIA), не проходившие неoadьювантное лечение).

В 1-ю группу включены 25 пациентов из базы данных «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA; <https://portal.gdc.cancer.gov/>), во 2-ю — 38 больных, получавших лечение в отделении опухолей головы и шеи Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Клинико-морфологическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Материалом для исследования служили парафиновые блоки образцов тканей первичных опухолей, полученные при выполнении радикального хирургического вмешательства. Весь материал был гистологически верифицирован.

Биоинформатическая обработка данных. Данные полнотранскриптомного секвенирования ткани ПКПР 25 пациентов получены из базы «Атлас ракового генома». Идентификация дифференциально-экспрессирующихся генов проводилась с использованием пакета DESeq2 в среде R. Визуализацию полученных результатов выполняли с помощью инструментов ggplot2 (ggplot2, RRID: SCR_014601), pheatmap (pheatmap, RRID: SCR_016418) и онлайн-ресурса Phantasus [7].

Выделение РНК и получение комплементарной ДНК. Тотальную РНК выделяли из парафиновых блоков с использованием набора PureLink FFPE RNA Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific, США) согласно стандартному протоколу. Раствор РНК хранили при температуре –80 °С. Качество РНК проверяли с помощью автоматического электрофореза на приборе 4150 TapeStation с использованием набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, США) и подсчета показателя целостности РНК RIN (RNA Integrity Number). Полученные образцы РНК имели RIN от 4 до 6. Концентрацию и чистоту выделения РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных плоскоклеточной карциномой полости рта, включенных в исследование
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with squamous cell oral carcinoma included in the study

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	
	База данных «Атлас ракового генома» (<i>n</i> = 25) The Cancer Genome Atlas database (<i>n</i> = 25)	Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (<i>n</i> = 38) Scientific Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (<i>n</i> = 38)
Пол: Gender:		
мужской male	47 (70,15)	22 (57,89)
женский female	20 (29,85)	16 (42,11)
Клиническая стадия: Clinical stage:		
I	4 (5,97)	1 (2,63)
II	9 (13,43)	7 (18,42)
III	12 (17,91)	18 (47,37)
IV	0	12 (31,58)
Степень дифференцировки опухоли (G): Grade of tumor differentiation (G):		
G ₁ (высокая) G ₁ (high)	12 (17,91)	10 (26,32)
G ₂ (умеренная) G ₂ (moderate)	42 (62,69)	23 (60,52)
G ₃ (низкая) G ₃ (low)	13 (19,40)	5 (13,16)

Концентрация выделенных образцов РНК составила 500–1000 нг/мкл, показатель A260/A280 – 1,85–2,15; A260/A230 – 1,80–2,22.

Для получения комплементарной ДНК (кДНК) на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с использованием готовой реакционной смеси «ОТ-М-MuLV-RN» (ООО «Биолабмикс», Россия, Новосибирск). Реакция выполнялась в течение 30 мин при 42 °С. Затем проводили инактивацию обратной транскриптазы в течение 2 мин при 95 °С. Полученную реакционную смесь, содержащую кДНК, использовали в качестве матрицы для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Полимеразная цепная в реальном времени. Уровень экспрессии изучаемых генов оценивали с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, США). В качестве референсных генов использовали GAPDH (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) и 18S RNA.

Полимеразную цепную реакцию выполняли в 2 репликах в объеме 25 мкл, содержащем: 10 mM dNTPs (ООО «ДНК-синтез», Россия, Москва); 10 мкМ прямого и обратного праймеров; 10 мкМ зонда; 2,5 мкл буфера для Taq-полимеразы (концентрация MgCl₂ 1,5–2 mM);

5 Ед Taq-полимеразы (ООО «ДНК-синтез», Россия, Москва); 50 нг кДНК. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл (95 °С в течение 3 мин; предварительная денатурация) и 45 циклов (95 °С 15 с, 60 °С 1 мин).

Праймеры и зонды были подобраны и синтезированы ООО «ДНК-Синтез» (Россия, Москва) (табл. 2).

Расчет уровня экспрессии генов проводили по методу $\Delta\Delta CT$ [7].

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для всех видов анализа различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Проверка значимости показателей в отношении безрецидивной выживаемости осуществлялась с помощью ROC-анализа, а прогностическая значимость признаков оценивалась с использованием логрангового теста. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана–Майера. Выживаемость больных определяли с помощью динамического (актуарального) метода. Расчет выживаемости проводили в 1-й год после окончания лечения

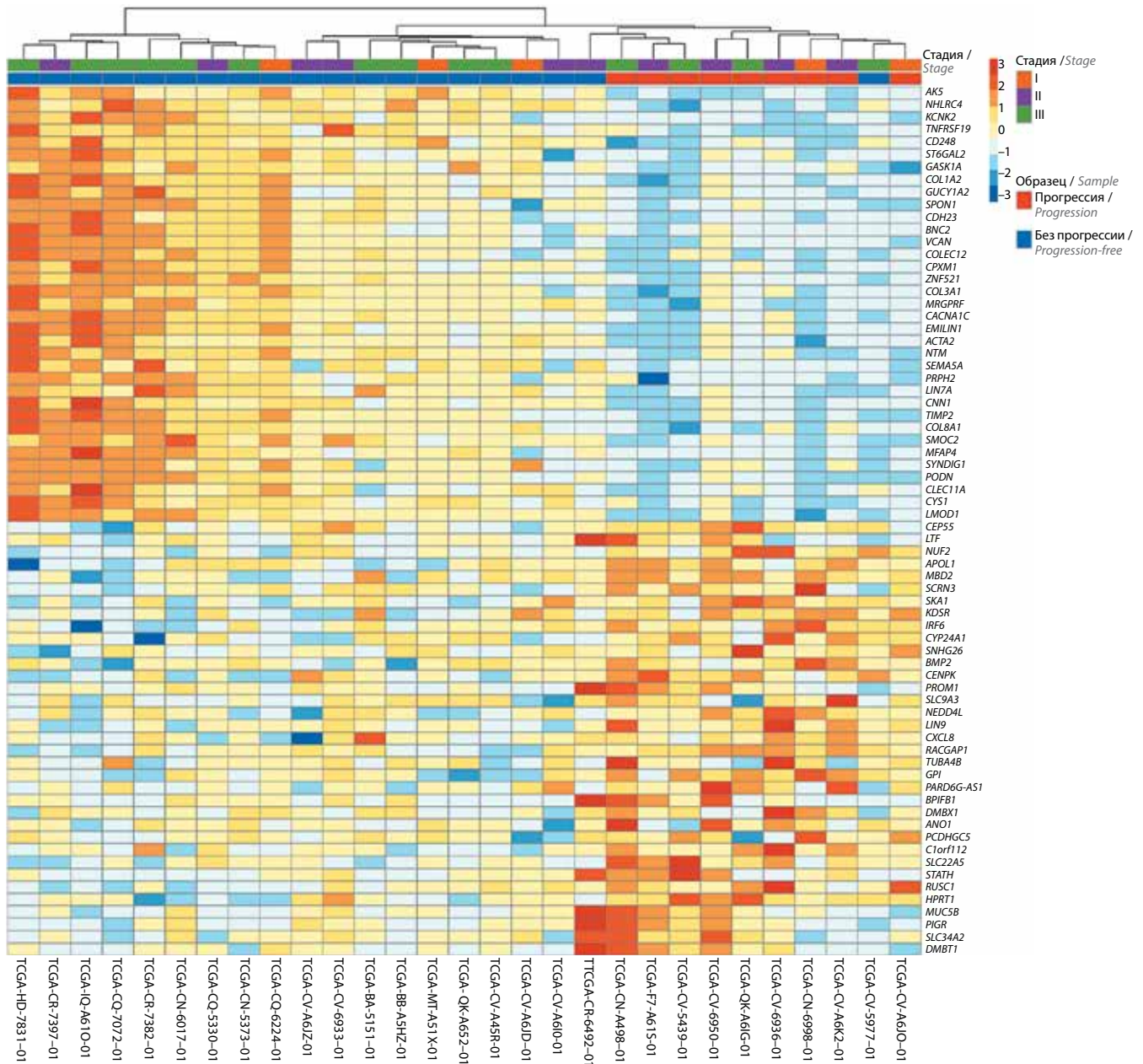


Рис. 1. Тепловая карта уровня экспрессии генов в ткани опухоли больных плоскоклеточной карциномой I–III стадии с прогрессией и без нее в 1-й год после комбинированного лечения

Fig. 1. Heat map of the gene expression level in the tumor tissue of patients with squamous cell carcinoma of stage I–III with and without progression in the 1st year after combined treatment

с учетом выбывших из-под наблюдения больных и умерших от сопутствующих (неонкологических) заболеваний. Продолжительность жизни исчисляли с момента окончания лечения. Уровень экспрессии генов представлен в виде медианы (Me) и нижнего (Q_1) и верхнего (Q_3) квартилей.

Результаты

На первом этапе исследования проведен биоинформатический анализ данных полнотранскрип-

томного секвенирования ткани ПКПР пациентов с заболеванием I–III стадии из базы данных TCGA. При сравнении транскриптомного профиля больных ПКПР с прогрессией и без нее в первые 2 года после операции обнаружены 347 дифференциально-экспрессирующихся генов, включая 283 гипо- и 64 гиперэкспрессирующихся гена. Наиболее часто встречающиеся 70 гипер- и гипоекспрессирующихся генов представлены на рис. 1. На основании показателей уровня экспрессии ($-0,5 > \log_2 FC > 0,5$) и статистической

Таблица 2. Последовательность праймеров и проб исследуемых генов
Table 2. Sequence of primers and samples of the studied genes

Праймер Primer	Последовательность 5'–3' Sequence 5'–3'
Гены домашнего хозяйства Housekeeping genes	
GAPDH-F	GCCAGCCGAGCCACATC
GAPDH-R	GGCAACAATATCCACTTTACCAGA
GAPDH-Probe	FAM–CGCCCAATACGACCAAATCCG-BHQ1
18S RNA-F	GGACAGGATTGACAGATTGATAGC
18S RNA-R	TTCGTTATCGGAATTAACCAGACA
18S RNA-Probe	FAM–TCGCTCCACCAACTA AGAACGGC-BHQ1
Таргеты Targets	
NHLRC4-F	CGAGACAGGGCCCAGTG
NHLRC4-R	AGAGTCCAGTCAGTCCGAATC
NHLRC4-Probe	FAM–CTCTTGACAGCCCCAAGCGTG-BHQ1
AK5-F	AGAGTTCGGACGCAGGATT
AK5-R	GTCGTCCACAGGCAGGC
AK5-Probe	FAM–CACCATGACCAACCGC CTTCTC-BHQ1
CD248-F	GCTTCCCATTATCCCAACTG
CD248-R	CAGCAGGCACAGAGATTGA
CD248-Probe	FAM–CCCTCTCTGACCACCCTCC-BHQ1
TNFRSF19-F	CAAGACATGGAGTGTGTGCC
TNFRSF19-R	CTTCACGAGGTTGACCTTGC
TNFRSF19-Probe	FAM–CCCTCCTCCTCCTTACGA ACCG-BHQ1
ST6GAL2-F	GAATAAAACCACCATACGCAT
ST6GAL2-R	CCACAGGTTAAGATTTGCGGA
ST6GAL2-Probe	FAM–ACCAACCCAGCCATCACTTC-BHQ1
HPRT1-F	GCAAACCTTGCTTCCCTGG

Примечание. F (от англ. forward) – прямой праймер;
R (от англ. reverse) – обратный праймер.
Note. F (from English forward) – direct primer; R – (from English reverse) – reverse primer.

значимости с поправкой на множественные сравнения ($p_{adj} < 0,01$), а также данных литературы были отображены 11 генов, связанных с прогрессией ПКПР (гипоэкспрессирующиеся: *NHLRC4* [8], *AK5* [9], *CD248* [10–12], *TNFRSF19* [13], *ST6GAL2* [14–17]; гиперэкспрессирующиеся: *HPRT1* [18, 19], *RUSC1* [20], *SLC22A5* [21], *SLC34A2* [22], *PIGR* [23], *MUC5B* [24]) (табл. 3).

На втором этапе исследования проведена валидация выбранных маркеров на независимой группе больных Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Оценена экспрессия 11 генов в ткани опухоли пациентов с ПКПР. В ткани ПКПР обнаружена экспрессия только 2 из 11 выбранных генов: *ST6GAL2* и *CD248*.

Выявлено значимое снижение экспрессии гена *ST6GAL2* в опухолях при поражении лимфатических узлов (T2–3N1–2M0) по сравнению с опухолями без лимфогенных метастазов (T2–3N0M0; табл. 4).

Для оценки значимости влияния экспрессии выбранных генов на безрецидивную выживаемость пациентов и определения порогового уровня использован ROC-анализ (рис. 2). Пороговое значение уровня экспрессии матричной РНК (мРНК) *CD248* составило 1,0379 (площадь под ROC-кривой (area under the ROC curve, AUC) = 0,722; $p = 0,050$), уровня экспрессии мРНК *ST6GAL2* – 0,1199 (AUC = 0,563; $p = 0,055$). Чувствительность и специфичность выбранных пороговых значений были выше 70 %.

Далее анализировали влияние изменения экспрессии генов *ST6GAL2* и *CD248* на показатели безрецидивной выживаемости. Двухлетняя безрецидивная

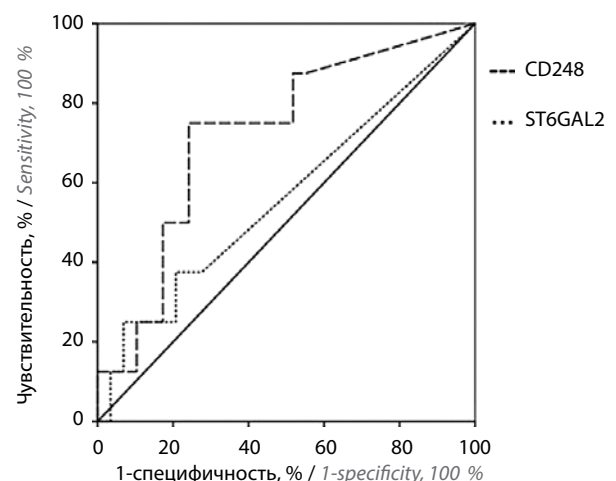


Рис. 2. ROC-кривые для определения качества бинарной классификации уровня экспрессии матричной РНК *ST6GAL2* и *CD248* в отношении развития рецидивов

Fig. 2. ROC curves for determining the quality of binary classification of expression level of matrix RNA *ST6GAL2* and *CD248* in relation to development of relapses

Таблица 3. Гены, ассоциированные с прогрессией плоскоклеточной карциномы полости рта у больных с заболеванием I–III стадии

Table 3. Genes associated with the progression of oral squamous cell carcinoma in patients with stage I–III of the disease

Ген Gene	Log2FC	Stat	p	p.adj
Гиперэкспрессирующиеся гены Over-expressed genes				
SLC34A2	4,5974	5,5935	2,23E-08	1,44E-05
PIGR	3,7658	4,4373	9,11E-06	0,00063
MUC5B	3,9143	4,3966	1,1E-05	0,000737
HPRT1	0,6981	4,3514	1,35E-05	0,000842
RUSC1	0,69597	4,1827	2,88E-05	0,001427
SLC22A5	0,78224	4,0578	4,95E-05	0,002071
Гипоэкспрессирующиеся гены Hypo-expressed genes				
AK5	−3,2065	−6,945	3,79E-12	4,38E-08
NHLRC4	−2,0686	−6,778	1,22E-11	8,17E-08
TNFRSF19	−2,3719	−6,4518	1,11E-10	4,44E-07
CD248	−2,9626	−6,1986	5,70E-10	1,69E-06
ST6GAL2	−4,7976	−6,1939	5,87E-10	1,69E-06

Примечание. Log2FC — логарифм отношения уровней экспрессии генов в сравниваемых группах; Stat — значение статистического теста Вальда.

Note. Log2FC — the logarithm of ratio of gene expression levels in the compared groups; Stat — value of the Wald statistical test.

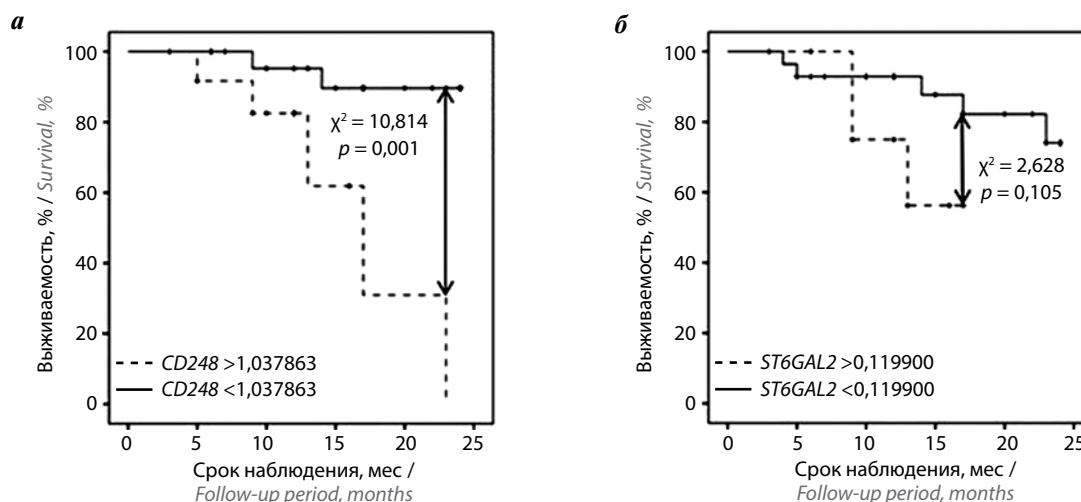


Рис. 3. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня экспрессии генов CD248 (а) и ST6GAL2 (б) в ткани плоскоклеточной карциномы полости рта

Fig. 3. Indicators of 2-year relapse-free survival depending on the level of expression of CD248 (a) and ST6GAL2 (b) genes in the oral squamous cell carcinoma tissue

выживаемость оценена у 38 пациентов, у 7 (18,4 %) из которых отмечался неблагоприятный исход. Выявлено, что уменьшение экспрессии мРНК CD248 (ниже 1,0379) значимо влияло на данный показатель (см. рис. 3).

Обсуждение

Плоскоклеточная карцинома ротовой полости представляет собой высокогетерогенное заболевание с многостадийным процессом развития, высокой

Таблица 4. Уровень экспрессии генов *ST6GAL2* и *CD248* в ткани плоскоклеточной карциномы полости рта в зависимости от наличия лимфогенных метастазов, медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)

Table 4. Expression level of *ST6GAL2* and *CD248* genes in squamous cell oral carcinoma tissue depending on the presence of lymphogenic metastases, median (lower quartile; upper quartile)

Ген Gene	T2–3N0M0 (n = 19)	T2–3N1–2M0 (n = 19)	p
<i>ST6GAL2</i>	0,449 (0,300; 3,347)	0,107 (0,000; 0,216)	0,054
<i>CD248</i>	2,263 (0,623; 3,696)	1,245 (0,432; 4,288)	0,624

частотой рецидивов и низкой выживаемостью [25]. У большинства пациентов диагноз устанавливают на III–IV стадии, а существующие методы лечения больных ПКПР с местно-распространенными стадиями позволяют добиваться 5-летней выживаемости не более чем в 50 % случаев, что связано с частым (20–60 %) развитием местных или регионарных рецидивов после комбинированного лечения [26]. Поэтому поиск информативных маркеров раннего выявления прогрессирования ПКПР является актуальной задачей современной онкологии.

В настоящей работе проведен биоинформатический анализ данных полнотранскриптомного секвенирования ПКПР из базы данных TCGA, а также анализ литературы и определены 11 генов, связанных с прогрессированием ПКПР. Выбранные маркеры валидированы на когорте пациентов с ПКПР Научно-исследовательского института онкологии ФГБУН «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». В ткани ПКПР обнаружена экспрессия только 2 из 11 выбранных генов: *ST6GAL2* и *CD248*. Проанализирована связь этой экспрессии с опухолевой прогрессией. Показано, что низкий уровень *ST6GAL2* ассоциирован с распространением ПКПР на регионарные лимфатические узлы, а *CD248* – с возникновением рецидивов.

ST6GAL2 представляет собой сиалилтрансферазу, добавляющую сиаловую кислоту к N-гликанам мембранных и секреторируемых гликопротеинов [27]. Присоединение остатков сиаловой кислоты регулирует активность рецепторов и передачу сигнала в клетку, что, в свою очередь, регулирует процессы адгезии, ин-

вазии и метастазирования в опухолевых клетках [14]. Пониженная экспрессия *ST6GAL2* часто связана с плохим прогнозом при раке толстой кишки и желудка и остром миелоидном лейкозе [15]. В настоящее время известны исследования участия *ST6GAL2* в онкогенезе фолликулярной карциномы щитовидной железы. Выявлена повышенная экспрессия гена *ST6GAL2* в тканях и клеточных линиях данной опухоли по сравнению с нормальными тканями и клеточными линиями [16]. Также имеются данные, что экспрессия гена *ST6GAL2* выше в ткани метастатической меланомы по сравнению с первичной опухолью [17].

CD248, также известный как эндосиалин, или опухолевый эндотелиальный маркер 1, представляет собой трансмембранный гликопротеин типа 1 [28]. Показано, что он является модулятором опухолевого ангиогенеза [10]. Экспрессия *CD248* обнаруживается в строме эпителиальных злокачественных новообразований, но отсутствует или экспрессируется на низких уровнях в нормальных тканях и доброкачественных эпителиальных опухолях [11]. С помощью серийного анализа экспрессии генов (serial analysis of gene, expression, SAGE) было установлено, что *CD248* специфически активируется в эндотелии опухолей толстой кишки, легких, печени и головного мозга [12].

Заключение

Снижение уровня мРНК *ST6GAL2* связано с лимфогенным метастазированием, а уровня мРНК *CD248* – с возникновением рецидива ПКПР. Оценка экспрессии генов *ST6GAL2* и *CD248* может выступать в качестве дополнительного подхода к прогнозированию течения ПКПР.

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

1. Wu K., Jiang Y., Zhou W. et al. Long noncoding RNA RC3H2 facilitates cell proliferation and invasion by targeting microRNA-101-3p/EZH2 axis in OSCC. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020;20: 97–110. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.02.006
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. Zanoni D.K., Montero P.H., Migliacci J.C. et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). *Oral Oncol* 2019;90:115–21. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.001
4. Weckx A., Riekert M., Grandoch A. et al. Time to recurrence and patient survival in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2019;94:8–13. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.002
5. Safi A.F., Kauke M., Grandoch A. et al. Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma – retrospective analysis of 517 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(10):1749–53. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.07.012
6. Bugshan A., Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res* 2020;9:229. DOI: 10.12688/f1000research.22941.1
7. Kleverov M., Zenkova D., Kamenev V. et al. Phantasus: web-application for visual and interactive gene expression analysis. *BioRxiv* 2022;12. DOI: 10.1101/2022.12.10.519861
8. Arriaga J.M., Bravo A.I., Mordoh J., Bianchini M. Metallothionein 1G promotes the differentiation of HT-29 human colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2017;37(5):2633–51. DOI: 10.3892/or.2017.5547
9. Zhang M., Chai Y.D., Brumbaugh J. et al. Oral cancer cells may rewire alternative metabolic pathways to survive from siRNA silencing of metabolic enzymes. *BMC Cancer* 2014;14:223. DOI: 10.1186/1471-2407-14-223
10. Kontseikova S., Polcicova K., Takacova M., Pastorekova S. Endosialin: molecular and functional links to tumor angiogenesis. *Neoplasma* 2016;63(2):183–92. DOI: 10.4149/202_15090N474
11. Rettig W.J., Garin-Chesa P., Healey J.H. et al. Identification of endosialin, a cell surface glycoprotein of vascular endothelial cells in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(22):10832–6. DOI: 10.1073/pnas.89.22.10832
12. St Croix B., Rago C., Velculescu V. et al. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* 2000;289(5482):1197–202. DOI: 10.1126/science.289.5482.1197
13. Zhao X.T., Zhu Y., Zhou J.F. et al. Development of a novel 7 immune-related genes prognostic model for oral cancer: A study based on TCGA database. *Oral Oncol* 2021;112:105088. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.105088
14. Hedlund M., Ng E., Varki A., Varki N.M. Alpha 2-6-Linked sialic acids on N-glycans modulate carcinoma differentiation *in vivo*. *Cancer Res* 2008;68(2):388–94. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1340
15. Nakano M., Saldanha R., Göbel A. et al. Identification of glycan structure alterations on cell membrane proteins in desoxyepothilone B resistant leukemia cells. *Mol Cell Proteomics* 2011;10(11):M111.009001. DOI: 10.1074/mcp.M111.009001
16. Liang L., Xu J., Wang M. et al. LncRNA HCP5 promotes follicular thyroid carcinoma progression via miRNAs sponge. *Cell Death Dis* 2018;9(3):372. DOI: 10.1038/s41419-018-0382-7
17. Agrawal P., Fontanals-Cirera B., Sokolova E. et al. A systems biology approach identifies FUT8 as a driver of melanoma metastasis. *Cancer Cell* 2017;31(6):804–19.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.007
18. Wu T., Jiao Z., Li Y. et al. HPRT1 Promotes chemoresistance in oral squamous cell carcinoma via activating MMP1/PI3K/Akt signaling pathway. *Cancers (Basel)* 2022;14(4):855. DOI: 10.3390/cancers14040855
19. Ye H., Zheng Z., Song Y. et al. Metabolism-related bioinformatics analysis reveals that HPRT1 Facilitates the progression of oral squamous cell carcinoma *in vitro*. *J Oncol* 2022;2022:7453185. DOI: 10.1155/2022/7453185
20. Guo Q., Zhang Q., Lu L., Xu Y. Long noncoding RNA RUSC1-AS1 promotes tumorigenesis in cervical cancer by acting as a competing endogenous RNA of microRNA-744 and consequently increasing Bcl-2 expression. *Cell Cycle* 2020;19(10):1222–35. DOI: 10.1080/15384101.2020.1749468
21. Zou D., Lou J., Ke J. et al. Integrative expression quantitative trait locus-based analysis of colorectal cancer identified a functional polymorphism regulating SLC22A5 expression. *Eur J Cancer* 2018;93:1–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.01.065
22. Yang Y., Wu J., Yu X. et al. SLC34A2 promotes cancer proliferation and cell cycle progression by targeting TMPRSS3 in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2022;229:153706. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153706
23. Zhang H.X., Liu O.S., Deng C. et al. Genome-wide gene expression profiling of tongue squamous cell carcinoma by RNA-seq. *Clin Oral Investig* 2018;22(1):209–16. DOI: 10.1007/s00784-017-2101-7
24. Almhöjd U., Cevik-Aras H., Karlsson N. et al. Stimulated saliva composition in patients with cancer of the head and neck region. *BMC Oral Health* 2021;21(1):509. DOI: 10.1186/s12903-021-01872-x
25. Ghantous Y., Bahouth Z., Abu El-Naaj I. Clinical and genetic signatures of local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol* 2018;95:141–8. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.07.018
26. Jadhav K.B., Gupta N. Clinicopathological prognostic implicators of oral squamous cell carcinoma: need to understand and revise. *N Am J Med Sci* 2013;5(12):671–9. DOI: 10.4103/1947-2714.123239
27. Millfiores-Flores L., Millán-Pérez L., Santos-López G. et al. Characterization of P1 promoter activity of the beta-galactoside alpha2,6-sialyltransferase I gene (sial 1) in cervical and hepatic cancer cell lines. *J Biosci* 2012;37(2):259–67. DOI: 10.1007/s12038-012-9194-6
28. McGreal E.P., Ikewaki N., Akatsu H. et al. Human C1qRp is identical with CD93 and the mNI-11 antigen but does not bind C1q. *J Immunol* 2002;168(10):5222–32. DOI: 10.4049/jimmunol.168.10.5222

Вклад авторов

И.К. Федорова, Е.С. Колегова: сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
 Е.А. Простакишина, Т.Д. Дампилова: постановка эксперимента;
 М.Р. Патышева: постановка эксперимента, анализ данных;
 П.С. Ямщиков: биоинформатический анализ данных;
 Е.В. Денисов, Е.Л. Чойнзонов, Д.Е. Кульбакин: научное редактирование.

Authors' contribution

I.K. Fedorov, E.S. Kolegova: collection, analysis and interpretation of data, article writing;
E.A. Prostakishina, T.D. Dampilova: setting up an experiment;
M.R. Patysheva: setting up an experiment, data analysis;
P.S. Yamshchikov: bioinformatic data analysis;
E.V. Denisov, E.L. Choynzonov, D.E. Kulbakin: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.К. Федорова / I.K. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-7540-8532>
Е.С. Колегова / E.S. Kolegova: <https://orcid.org/0000-0001-9122-3274>
Е.А. Простакишина / E.A. Prostakishina: <https://orcid.org/0000-0002-1405-3723>
Т.Д. Дампилова / T.D. Dampilova: <https://orcid.org/0000-0002-8770-3117>
М.Р. Патышева / M.R. Patysheva: <https://orcid.org/0000-0003-2865-7576>
П.С. Ямщиков / P.S. Yamshchikov: <https://orcid.org/0000-0002-0646-6093>
Е.В. Денисов / E.V. Denisov: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9755>
Е.Л. Чойнзонов / E.L. Choynzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>
Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-75-01157).

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-75-01157).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 16 от 09.11.2021 г.).
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 16 of 09.11.2021).

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

Статья поступила: 04.09.2023. **Принята к публикации:** 25.10.2023.

Article submitted: 04.09.2023. **Accepted for publication:** 25.10.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-101-115>

Факторы риска развития плоскоклеточного рака слизистой головы и шеи в патогенезе и прогнозе заболевания: важность отказа от курения и концепция снижения вреда

А.И. Стукань¹⁻³, В.Н. Бодня^{1,4}, В.А. Порханов^{1,4}, Т.Ю. Семиглазова^{3,5}, О.Ю. Чухрай⁶, Е.А. Нефедова^{1,6}, О.Н. Нефедов⁶, Д.В. Ксенодочов⁶, С.Д. Максименко⁶

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

²ГБУЗ «Городская поликлиника №4 г. Краснодара» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350000 Краснодар, ул. Гоголя, 91;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. Курение сигарет наряду с употреблением алкоголя, инфицированностью вирусами папилломы человека (ВПЧ) и Эпштейна–Барр является одним из основных факторов риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи. Также оно может способствовать вирус-ассоциированному канцерогенезу и влиять на клинические и прогностические особенности опухоли. Продолжение курения при установлении диагноза «плоскоклеточный рак головы и шеи» является негативным прогностическим фактором и способствует снижению показателей выживаемости пациентов.

Цель исследования — анализ статуса курения и влияния этиопатогенеза на молекулярные и клинические особенности у больных орофарингеальным плоскоклеточным раком (ОФПР).

Материалы и методы. У больных ОФПР выяснялись статус курения и уровень мотивации к отказу от него. Выполнено иммуногистохимическое исследование срезов опухоли с парафиновых блоков на иммуногистостейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к эстрогеновым рецепторам α (ЭР α), лиганду рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), Bcl-2, p53 и p16. Также проанализировано процентное содержание опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в стромальном компоненте опухоли (окраска гематоксилином и эозином).

Результаты. Из 113 пациентов с ОФПР 80 % больных были текущими курильщиками, в том числе 75 % больных с ВПЧ-положительным статусом опухоли. Мужчины с ОФПР статистически значимо чаще курят, чем женщины ($p = 0,001$), как и мужчины с данной патологией и положительным ВПЧ-статусом ($p = 0,015$). Для курящих пациентов характерен больший размер первичной опухоли (Т3–4), в том числе и для тех из них, у которых выявлен ВПЧ ($p = 0,015$). Положительный ВПЧ-статус опухоли связан с аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунным тиреоидитом, псориазом) ($p < 0,05$). Высокий уровень TILs характерен для курильщиков, в том числе с p16+-статусом ($p < 0,05$), но не для всех пациентов с таким статусом. Положительная экспрессия ЭР α связана с p16+-статусом, а он — с отсутствием экспрессии p53 ($p < 0,05$). При проведении консервативной терапии регресс опухоли ассоциирован с размером первичной опухоли Т1–2, p16+- статусом, женским полом, возрастом младше 55 лет, уровнем TILs $\geq 57,5$ %, уровнями экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 2,2$ %, Bcl-2 ≥ 5 % и ЭР α ≥ 65 % ($p < 0,05$). При этом качество хорошей предиктивной модели достижения регрессии опухоли демонстрировали уровень TILs $\geq 57,5$ % (площадь под кривой (area under curve, AUC) 0,796; чувствительность 78,6 %; специфичность 75 %) и ЭР α (AUC 0,725; чувствительность 65 %; специфичность 83 %).

Уровень мотивации к отказу от курения составил от 1 до 7 баллов по 10-балльной шкале мотивации у 89 % опрошенных. Только 10 пациентов были готовы отказаться от курения незамедлительно (10 баллов по шкале мотивации).

Заключение. Выявлена молекулярная гетерогенность ОФПР, в том числе в группе p16+-опухолей. Корреляцию клинично-молекулярных параметров с ответом на консервативную терапию можно использовать при планировании первичной терапии и более раннего применения хирургического лечения. Повысить уровень мотивации к отказу от курения у больных плоскоклеточным раком головы и шеи можно с помощью привлечения внимания к проблеме на каждом приеме врача, а также информирования о способах отказа от курения и лечебных подходах. У немотивированных пациентов может быть использована концепция снижения вреда курения, предполагающая замену сигарет на электронные системы нагревания табака, исключающие канцерогенное влияние его продуктов горения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, рак ротоглотки, статус курения, p16-статус, концепция снижения вреда от курения

Для цитирования: Стукань А.И., Бодня В.Н., Порханов В.А. и др. Факторы риска развития плоскоклеточного рака слизистой головы и шеи в патогенезе и прогнозе заболевания: важность отказа от курения и концепция снижения вреда. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):101–15. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-101-115>

Risk factors for head and neck squamous cell carcinoma in disease pathogenesis and prognosis: the importance of smoking cessation and the concept of harm reduction

A.I. Stukan¹⁻³, V.N. Bodnya^{1, 4}, V.A. Porkhanov^{1, 4}, T. Yu. Semiglazov^{3, 5}, O. Yu. Chukhray⁶, E.A. Nefedova^{1, 6}, O.N. Nefedov⁶, D.V. Xenodokhov⁶, S.D. Maksimenko⁶

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²City Polyclinic No. 4 of Krasnodar, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 91 Gogolya St., Krasnodar 350000, Russia;

³N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S. V. Ochapovsky; 167 1st May St., Krasnodar 350086, Russia;

⁵I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁶Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia

Contacts: Anastasia Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Introduction. Cigarette smoking along with alcohol consumption, infection with human papilloma (HPV) and the Epstein–Barr viruses, is one of the main risk factors for head and neck squamous cell carcinoma. It can also contribute to virus-associated carcinogenesis and affect the clinical and prognostic features of the tumor. Continued smoking at diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma is a negative prognostic factor and contributes to reduced patient survival rates.

Aim. To analyze the smoking status and the effect of etiopathogenesis on molecular and clinical features in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC).

Materials and methods. In patients with OPSCC, the smoking status and the level of motivation to its cessation were clarified. Immunohistochemical analysis of tumor sections from paraffin blocks from the ThermoScientific immunohistostainer was performed using monoclonal antibodies to estrogen receptors α (ER α), programmed death-ligand 1 (PD-L1), Bcl-2, p53 and p16. The percentage of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in the stromal component of the tumor (hematoxylin and eosin staining) was also analyzed.

Results. Of 113 patients with OPSCC, 80 % of patients were current smokers, including 75 % of patients with HPV-positive tumor status. Men with OPSCC were statistically significantly more likely to smoke than women ($p = 0.001$), as were men with HPV-positive tumor ($p = 0.015$). Smoking patients were characterized by a larger size of the primary tumor (T3–4), including those with HPV ($p = 0.015$). Positive HPV status of the tumor is associated with autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, psoriasis) ($p < 0.05$). A high level of TILs is characteristic of smokers, including those with p16+-status ($p < 0.05$), but not for all patients with this status. The positive expression of ER α is associated with p16+-status, and the latter is associated with the absence of p53 expression ($p < 0.05$). During conservative therapy, tumor regression is associated with the primary tumor size T1–2, p16 + status, female sex, age less than 55 years, TILs level ≥ 57.5 %, PD-L1 expression levels on tumor cells ≥ 2.2 %, Bcl-2 ≥ 5 % and ER α ≥ 65 % ($p < 0.05$). At the same time, quality of good predictive model for tumor regression showed a TILs level of ≥ 57.5 % (area under curve, AUC) 0.796; sensitivity 78.6 %; specificity 75 %) and ER α (AUC 0.725; sensitivity 65 %; specificity 83 %).

The level of motivation to quit smoking ranged from 1 to 7 points according the 10-point motivation scale in 89 % of respondents. Only 10 patients were ready to quit smoking immediately (10 points on the motivation scale).

Conclusion. Molecular heterogeneity of OPSCC was revealed, including in the group of p16+-tumors. Correlation of clinical and molecular parameters with response to conservative therapy can be used in planning of primary therapy and earlier use of surgical treatment. The level of motivation to quit smoking in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck may be increased by drawing attention to the problem at each doctor's appointment as well as by informing

about how to quit smoking and therapeutic approaches. In unmotivated patients, the concept of reducing the harm of smoking can be used involving the replacement of cigarettes with electronic tobacco heating systems, eliminating the carcinogenic effect of its combustion products.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, oropharyngeal cancer, smoking status, p16-status, harm reduction concept of smoking

For citation: Stukan A.I., Bodnya V.N., Porkhanov V.A. et al. Risk factors for head and neck squamous cell carcinoma in disease pathogenesis and prognosis: the importance of smoking cessation and the concept of harm reduction. *Opu-kholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):101–15. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-101-115>

Введение

Курение сигарет наряду с употреблением алкоголя, инфицированностью вирусами папилломы человека (ВПЧ) и Эпштейна–Барра — основные факторы риска развития рака головы и шеи. На момент установления диагноза многие пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) являются текущими курильщиками. Как известно, сигаретный дым содержит более 300 канцерогенных соединений. К ним относят ароматические углеводороды (бензпирен) и N-нитрозоамины (4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (NNK) и N-нитрозонорникотин (NNN)). Они образуются при горении табака, влияют на слизистую верхних дыхательных путей и вызывают повреждение реплицирующихся клеток эпителия [1]. Риск развития ПРГШ при выкуривании более 1 упаковки сигарет в день увеличивается в 13 раз и существенно снижается при отказе от курения [2]. У онкологических пациентов показано влияние курения на исход и эффективность лечения. *In vivo* сигаретный дым повышает агрессивность опухолевой клетки путем промотирования клеточной пролиферации, миграции, инвазивности, метастазирования и ангиогенеза [3, 4]. Также курение влияет на фармакокинетику лекарственных препаратов [5, 6]. У злостных курильщиков по сравнению с мало курящими или некурящими пациентами во время лечения медиана продолжительности жизни снижается почти в 2 раза, причем у текущих курильщиков наблюдается более высокий риск прогрессирования заболевания, чем у бывших курильщиков. Продолжение курения после окончания лечения ПРГШ является негативным прогностическим фактором, снижает показатели выживаемости и продолжительность безрецидивного периода [2]. При этом крайне редко в исследованиях изучается прогностическая роль сочетания ВПЧ-позитивного статуса и курения [7, 2].

По данным исследований, именно в случае отказа от курения пациенты с ПРГШ живут дольше, чем текущие курильщики [8]. Также выявлено негативное влияние этой привычки на эффективность лучевой терапии при местно-распространенном раке головы и шеи. При отказе от курения до проведения дистанционной лучевой терапии выявлены меньше рецидивов и вторичных злокачественных новообразований,

чем при продолжении курения [9]. По данным систематического обзора исследований, включающего данные 6332 пациентов, у больных ПРГШ, продолжающих курить, повышается риск локорегионарного прогрессирования и смерти. Также продолжение курения может способствовать повышению частоты развития поздних токсических реакций [10].

Длительное курение оказывает неблагоприятное воздействие на метаболизм многих цитотоксических препаратов в печени, что влияет на их эффективность и увеличивает частоту развития осложнений. Полициклические ароматические углеводороды табачного дыма индуцируют ускоренный клиренс ключевых ферментов цитохрома P450. С учетом в целом узкого спектра терапевтических возможностей системной лекарственной терапии различных солидных опухолей даже небольшие изменения их концентрации в плазме крови у курильщиков могут повлиять на эффективность лечения. Курение табака значительно увеличивает риск возникновения нежелательных явлений у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, может привести к длительному заживлению, расхождению швов и инфицированию раны. Метаанализ 11 рандомизированных исследований показал, что предоперационные мероприятия по отказу от курения, включая проведение индивидуального консультирования не менее чем за 4 нед до операции и никотинозаместительную терапию, значительно снижают риск развития послеоперационных осложнений [11].

Курение может быть дополнительным фактором канцерогенеза ПРГШ, ассоциированным с ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР). Сочетание сигаретного дыма и ВПЧ ВР индуцирует повреждение ДНК и увеличивает экспрессию онкопротеинов E6 и E7 на моделях рака, способствует вирусной интеграции в геном хозяина, усиливая генетические повреждения. Сигаретный дым, как и ВПЧ ВР, является индуктором окислительного стресса, способствует выработке активных форм кислорода — перекиси водорода, оксида азота и супероксида, которые меняют окислительно-восстановительный баланс клеток. Это приводит к изменению экспрессии генов регуляции редокс-чувствительных белков, многие из которых вовлечены в канцерогенез. Семейство супероксиддисмутаза (SOD) катализирует дисмутацию

супероксида в перекись водорода и кислород. В частности, белок супероксиддисмутаза марганца 2 (SOD2) обладает самой высокой антиоксидантной активностью в митохондриях по сравнению с другими членами семейства SOD. Высокий уровень SOD2 описан у курильщиков с ПРГШ с экспрессией E6 ВПЧ 16-го типа. Показано, что при ВПЧ-положительном ПРГШ у курильщиков прогноз заболевания хуже, чем у некурящих больных [12]. Таким образом, выявление прогностической роли факторов риска развития ПРГШ и их комбинаций является важным для индивидуализации подходов к диагностике и лечению заболевания.

Цель исследования — анализ статуса курения и влияния этиопатогенеза на молекулярные и клинические особенности у больных орофарингеальным плоскоклеточным раком (ОФПР).

Материалы и методы

В исследование вошли 113 больных ОФПР. Критерии включения:

- ранний и местно-распространенный рак ротоглотки;
- известный p16-статус, статус и стаж курения, мотивация к отказу от курения;
- доступность гистологического материала первичной опухоли;
- возраст старше 18 лет.

Критерий исключения из исследования: гистологический материал неудовлетворительного качества или его отсутствие.

Проводилось иммуногистохимическое исследование срезов с парафиновых блоков на иммуногистостейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогена (ЭР) (clone SP1, Novocastra (Leica)), Bcl-2 (clone 6072851 Leica, 1:50), p53 (clone 6066511 LabVision, 1:100), p16 (INK4 BioGenex clone, 1:25), лиганду рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) (clone SP263, Ventana Medical Systems Roche) и системы визуализации HistoFine Universal Immuno-peroxidase Polymer anti-Mouse and Rabbit. Статус ВПЧ оценен по суррогатному маркеру экспрессии p16INK4a. Положительный ВПЧ-статус устанавливался при ядерно-цитоплазматической положительной экспрессии более 70 % клеток включительно.

Также анализировали содержание в стромальном компоненте опухоли опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) (окраска гематоксилином и эозином). Учитывали процент площади, занимаемой мононуклеарными воспалительными клетками от общей внутриопухолевой области стромы. При подсчете иммунных клеток принимали во внимание лимфоидные и гистиоцитарные элементы, непосредственно контактирующие с опухолевыми клетками и расположенные в строме опухоли. Перитуморальный лимфоидный инфильтрат

не учитывался. Использованы 3 категории инфильтрации: низкая — 0–10 % (1 балл), промежуточная — 11–49 % (2 балла) и высокая — 50–100 % (3 балла) [5]. Значения экспрессии маркеров Bcl-2, p53, ЭР оценены как процент окрашенных опухолевых клеток. При определении экспрессии PD-L1 учитывали как отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток (tumor proportion score, TPS), так и отношение количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток (combined positive score, CPS).

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22. С помощью анализа таблиц сопряженности оценена зависимость исходов от факторов риска. Статистическую достоверность корреляции определяли с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. В случаях, предусмотренных статистическим анализом, применен метод расчета критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. В связи с ненормальностью распределения признака согласно критерию Колмогорова–Смирнова использованы методы непараметрической описательной статистики, оценены медианы с интерквартильным размахом. При сравнительном анализе применялся непараметрический анализ (U-критерий Манна–Уитни). Поиск значений переменных, предсказывающих событие, выполнен с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализа).

Результаты

По результатам промежуточного анализа в исследование включены 113 больных ОФПР, большинство из которых были мужчинами (72 %). Медиана возраста составила 56 лет (49–62 года): минимальный возраст — 36 лет, максимальный — 75. В основном опухоль локализовалась в области боковой стенки ротоглотки без дополнительного уточнения (33 % случаев), корне языка (25 % случаев) и небных миндалинах (23 % случаев). Первичное поражение регионарных лимфатических узлов с гиперэкспрессией p16 без выявленного первичного очага установлено в 8 (7 %) случаях, при этом у 5 пациентов по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, обнаружен первичный очаг в небных миндалинах.

В целом положительный p16-статус в представленной когорте обнаружен в 69 % случаев. Однако для достижения единообразия в сравнении факторов все опухоли стадированы согласно классификации p16-отрицательного рака ротоглотки. При гистологическом исследовании уровень инфильтрации TILs в большинстве случаев (70 %) составил 3 балла. При выяснении анамнеза у пациентов установлено наличие

сопутствующих заболеваний, в частности хронического вирусного гепатита С (ХВГ С) и/или В (ХВГ В) (13 % случаев), перенесенного туберкулеза легких. Аутоиммунный тиреоидит выявлен у 10, псориаз — у 3, вторая опухоль — у 3 пациентов. Первичная консервативная терапия назначена 99 (87,6 %) пациентам, из них индукционная химиотерапия проведена в 37 % случаев, остальным больным выполнена лучевая или химиолучевая терапия с радиомодификацией высокодозным цисплатином (суммарная доза 100–200 мг/м²). Подтвержденный полный ответ при проведении КТ согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1) и полный метаболический регресс по данным ПЭТ-КТ спустя 3 мес после окончания лечения отмечены у 47 (49 %) пациентов, которым назначено первичное консервативное лечение (табл. 1).

При оценке анамнеза заболевания у всех пациентов выяснялись статус и стаж курения. На момент выявления ОФПКР текущими курильщиками являлись 91 (81 %) больной. Пять из 22 некурящих пациентов сообщили об отказе от курения более чем за 10 лет до установления диагноза. Большинство больных (66 %) имели стаж курения 10–20 пачка/лет, злостными курильщиками (≥20 пачка/лет) были 23 % курящих больных. Из 78 пациентов с ВПЧ-положительным ОФПКР большинство (75 %) пациентов оказались активными курильщиками на момент установления

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных орофарингеальным плоскоклеточным раком (n = 113)

Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma (n = 113)

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender:	
мужской men's	82
женский women's	31
Первичная локализация опухоли: Primary tumor location:	
боковая стенка ротоглотки oropharyngeal lateral wall	37
корень языка root of tongue	28
небные миндалины palatal tonsils	26
задняя стенка ротоглотки posterior oropharyngeal wall	2
мягкое небо soft palate	1
лимфатические узлы lymph nodes	8

p16-статус: p16 status:	
отрицательный negative	35
положительный positive	78
Степень дифференцировки опухоли: Tumor grade:	
G ₁	10
G ₂	49
неизвестно unknown	54
Инфильтрация опухоли лимфоцитами: Tumor infiltration by lymphocytes:	
1 балл 1 point	17
2 балла 2 points	16
3 балла 3 points	80
Первичная распространенность заболевания (p16–) (по классификации Tumor, Nodus и Metastasis (TNM) 8-го издания): Primary disease prevalence (p16–) (according the Tumor, Nodus, and Metastasis (TNM) 8 th edition):	
Tx	3
T1	9
T2	36
T3	53
T4	10
N0	50
N1	39
N2	22
N3	2
M0	110
M1	3
Сопутствующие заболевания: Comorbidities:	
перенесенная подтвержденная инфекция COVID-19 past confirmed COVID-19 infection	2
ХВГ В/ХВГ С/туберкулез CVH B/CVH C/tuberculosis	2/13/2
аутоиммунный тиреоидит autoimmune thyroiditis	4
вторая опухоль (рак гортани/прямой кишки/предстательной железы/почки) second tumor (laryngeal/rectal/prostate/kidney cancer)	7
ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь ischemic heart disease, hypertensive disease	
псориаз psoriasis	3
сахарный диабет 2-го типа type 2 diabetes	2
ВИЧ-инфекция HIV infection	1
язвенная болезнь желудка peptic ulcer	5

Окончание табл. 1
The end of table 1

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Первичная терапия: Primary therapy:	
индукционная ХТ induction CT	36
ХЛТ (ДЛТ) CRT (RRT)	63
паллиативная терапия 1-й линии first-line palliative therapy	1
хирургическое лечение surgical treatment	13
Схемы индукционной ХТ: Induction CT regimens:	
TRF	28
паклитаксел + карбоплатин paclitaxel + carboplatin	3
цисплатин + 5-фторурацил cisplatin + 5-fluorouracil	2
паклитаксел + карбоплатин + цету- ксимаб paclitaxel + carboplatin + cetuximab	3
Ответ на первичное консервативное лечение (ХЛТ, ДЛТ, ХТ): Response to primary conservative treatment (CRT, RRT, CT):	
полный регресс опухоли complete tumor regression	47
частичный ответ/стабилизация partial response/stabilization	39
локорегионарное прогрессирование locoregional progression	2
прогрессирование в виде отдаленных метастазов progression as distant metastases	3
Остаточная опухоль: Residual tumor:	
есть is present	52
нет is absent	47

Примечание. ХВГ В – хронический вирусный гепатит В; ХВГ С – хронический вирусный гепатит С; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ХЛТ – химиолучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; ХТ – химиотерапия.
Note: CVH B – chronic hepatitis B; CVH C – chronic hepatitis C; HIV – human immunodeficiency virus; CRT – chemoradiotherapy; RRT – remote radiation therapy; CT – chemotherapy. chronic viral hepatitis.

диагноза. В ходе беседы с лечащим врачом всем больным сообщили о влиянии курения на развитие заболевания и необходимости отказа от этой привычки. Однако все равно ни один пациент не бросил курить. Уровень мотивации к отказу от курения в представленной когорте в основном был низким и умеренным и составил от 1 до 7 баллов по 10-балльной шкале мотивации у 77 % опрошенных. При этом 1 балл характеризует полное отсутствие мотивации, а 10 баллов –

самостоятельно высказанное уверенное желание бросить курить сегодня. Также выделены подгруппы курящих пациентов в зависимости от возраста (моложе и старше 45 лет) (табл. 2).

Таблица 2. Статус и стаж курения больных орофарингеальным плоскоклеточным раком

Table 2. Smoking status and experience in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma

Показатель Parameter	Число пациен- тов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Статус курения на момент установления диагноза: Smoking status at diagnosis:	
курят smoking	91 (80)
не курят not smoking	22 (20)
Стаж курения, пачка/лет: Smoking experience, pack/years:	
<10	10 (11)
10–20	60 (66)
≥20	21 (23)
Статус курения пациентов с положи- тельным p16-статусом (n = 78): Smoking status of p16 positive patients (n = 78):	
курят smoking	59 (75)
не курят not smoking	19 (25)
Информирование о необходимости отказа от курения Informing about the necessity of smoking cessation:	91 (100)
проведено performed	0
не проведено not performed	
Информирование о лечебных мероприятиях по отказу от курения: Informing about therapeutic measures for smoking cessation:	
проведено performed	15 (16)
не проведено not performed	76 (84)
Мотивация пациента к отказу от куре- ния (оценка по шкале мотивации): Patient motivation to quit smoking (motivation scale score):	
сильная/очень сильная (8–10 баллов) strong/very strong (8–10 points)	10 (11)
умеренная (4–7 баллов) moderate (4–7 points)	66 (72)
низкая/нет мотивации (1–3 балла) low/no motivation (1–3 points)	15 (17)
Возраст курящих пациентов: Age of smokers:	
до 45 лет (включительно) up to 45 years (inclusive)	22 (24)
старше 45 лет (включительно) older than 45 years	69 (76)

Далее проанализирована корреляция известных этиопатогенетических факторов ПРГШ с клинико-эпидемиологическими характеристиками пациентов, в том числе сочетания курения и ВПЧ-положительного статуса. Решено выделить группы по сопутствующим заболеваниям, наиболее часто выявляемым у больных ПРГШ и влияющим на иммунологический статус. Так, в группу иммунодефицитных состояний вошли больные с выявленными и перенесенными инфекционными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологии (ХВГ С и ХВГ В, туберкулезом в анамнезе, ВИЧ и COVID-19), а также вторыми опухолями. Кроме того, выделена подгруппа аутоиммунных состояний, в которую включены пациенты с аутоиммунным тиреоидитом и псориазом. Возрастные заболевания (ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь) было решено исключить из группы в связи с возможным влиянием на план лечения и снижением его интенсификации.

Мужчины статистически значимо чаще были курильщиками ($p = 0,001$) по сравнению с женщинами и при положительном ВПЧ-статусе чаще курили на момент установления диагноза ($p = 0,015$). На размер первичной опухоли не влиял ВПЧ-статус, однако у курильщиков как с ВПЧ-положительным, так и с ВПЧ-отрицательным статусом в основном наблюдался размер первичной опухоли T3–4 ($p < 0,05$). Степень дифференцировки опухоли G₂ ассоциирована с положительным ВПЧ-статусом ($p = 0,023$). Курение и ВПЧ-статус не коррелировали с сопутствующими заболеваниями, однако статистически значимо ВПЧ-положительная опухоль была связана с наличием аутоиммунного заболевания (аутоиммунного тиреоидита, псориаза) ($p < 0,05$) (табл. 3).

В ходе анализа различий уровня экспрессии маркеров иммунного ответа и механизма клеточной гибели обнаружено, что у курящих пациентов ближе к статистической значимости более низкая экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках (TPS) ($p = 0,097$) и более высокий уровень TILs ($p < 0,001$) по сравнению с некурящими пациентами. При положительном ВПЧ-статусе характерны более высокие уровень экспрессии ЭР ($p = 0,004$) и содержание TILs, чем при отрицательном ВПЧ-статусе ($p = 0,004$). Вероятно, это связано с большим числом курящих пациентов с ВПЧ-положительной опухолью. Данное предположение подтверждается тем, что в ВПЧ-положительной опухоли у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами выявлен более высокий уровень TILs ($p < 0,001$), а также более низкий уровень экспрессии p53 ($p = 0,05$) (табл. 4).

В целом курение статистически значимо было связано с высоким уровнем TILs (3 балла), что также выявлено при ВПЧ-положительном статусе опухоли у курильщиков ($p < 0,05$), но не для всей группы ВПЧ-положительного рака. Также у женщин чаще наблюдалось высокое содержание TILs (3 балла) в опухоли ($p = 0,01$). Поло-

жительная экспрессия ЭР (>1 %) связана с p16-положительным статусом опухоли ($p = 0,029$). При p16+ в общей группе и группе курильщиков опухоль характеризовалась отсутствием экспрессии p53 ($p < 0,05$), на что, вероятно, влияет большое число курящих пациентов в группе ВПЧ+-рака. Сочетание факторов развития ПРГШ – курения или положительного ВПЧ-статуса с иммунодефицитными заболеваниями (ХВГ, туберкулезом, ВИЧ, COVID-19) – не влияло на молекулярные особенности опухоли, за исключением связи положительного p16-статуса у больных ХВГ/туберкулезом/ВИЧ/COVID-19 с положительной экспрессией антиапоптотического маркера Bcl-2 ($p = 0,05$) (табл. 5).

ROC-анализ показал, что на полный регресс опухоли влияют размер первичной опухоли T1–2 ($p = 0,006$), положительный p16-статус ($p = 0,02$), женский пол ($p = 0,002$), возраст младше 55 лет ($p = 0,004$), TILs $\geq 57,5$ % ($p < 0,001$), уровни экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 2,2$ % ($p = 0,042$), Bcl-2 ≥ 5 % ($p = 0,015$) и ЭР ≥ 65 % ($p < 0,001$). При этом качеством хорошей модели обладают уровень TILs $\geq 57,5$ % (площадь под кривой (area under curve, AUC) 0,796; чувствительность 78,6 %; специфичность 75 %) и экспрессия ЭР ≥ 65 % (AUC 0,725; чувствительность 65 %; специфичность 83 %). Статус курения в общей когорте и группе пациентов с ВПЧ-положительным ОФПКР не влияет на достижение полного регресса опухоли (табл. 6; см. рисунок).

Обсуждение

В представленном нами исследовании показано, что в целом при установлении диагноза необходимо выяснить статус и стаж курения, а также мотивацию к отказу от этой привычки у пациентов с ОФПКР. Текущими курильщиками были 80 % больных с данной патологией и 75 % больных ВПЧ-положительным ОФПКР. Мужчины статистически значимо чаще были курильщиками ($p = 0,001$), чем женщины, что наблюдалось и при положительном ВПЧ-статусе опухоли ($p = 0,015$). Для курильщиков характерен больший размер первичной опухоли (T3–4) ($p = 0,001$), как и для курящих пациентов с положительным ВПЧ-статусом ($p = 0,015$). Частота выявления иммунодефицитных состояний (ХВГ С, ХВГ В, туберкулеза, ВИЧ-инфекции, перенесенного COVID-19) не зависела от статуса курения и ВПЧ-статуса. Тем не менее только при ВПЧ-положительной опухоли выявлены аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, псориаз) ($p < 0,05$), что согласуется с мировыми данными о влиянии сопутствующих заболеваний на этиопатогенез ПРГШ [13, 14]. Высокий уровень TILs характерен для курильщиков, в том числе и с ВПЧ-положительным статусом ($p < 0,05$), но не для всей группы ВПЧ-положительного рака. Эти данные, безусловно, подтверждают наличие молекулярной и прогностической гетерогенности ВПЧ-положительного рака [15]. Также высокий уровень TILs связан с женским

Таблица 3. Связь клинико-эпидемиологических параметров с этиологическими факторами рака ротоглотки

Table 3. Relation of clinical and epidemiological parameters with etiological factors of oropharyngeal cancer

Показатель Parameter	p16-статус p16 status		p	Статус курения Smoking status		p	Статус курения при p16+ Smoking status at p16+		p
	p16—	p16+		Некурящие Non-smokers	Курящие Smokers		Некурящие Non-smokers	Курящие Smokers	
Пол: Gender: мужской men's женский women's	24 1	48 30	0	9 13	73 18	0,001	7 12	41 18	0,015
Размер первичной опухоли: Primary tumor size: T1—2 T3—4	10 25	35 43	0,145	16 6	29 62	0,001	15 4	20 39	0,001
Метастазы в регионарных лимфатических узлах: Metastases in regional lymph nodes: N0 N+	16 19	34 44	0,842	11 11	39 52	0,635	9 10	25 34	0,794
Степень дифференцировки опухоли: Tumor grade: G ₁ G ₂	7 13	3 36	0,023	2 15	8 34	0,708	1 13	2 23	1,000
Сопутствующие и иммунодефицитные заболевания (ХВГ В/С, туберкулез, COVID-19, ВИЧ): Concomitant and immunodeficiency diseases (CVH V/C, tuberculosis, COVID-19, HIV): нет is absent есть is present	32 3	64 14	0,261	20 2	19 3	0,518	17 2	47 12	0,497
Сопутствующие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиро- идит, псориаз): Concomitant autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, psoriasis): нет is absent есть is present	35 0	68 10	0,030	19 3	84 7	0,406	16 3	52 7	0,699

Примечание. ХВГ В — хронический вирусный гепатит В; ХВГ С — хронический вирусный гепатит С; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Note: CVH B — chronic hepatitis B; CVH C — chronic hepatitis C; HIV — human immunodeficiency virus.

Таблица 4. Уровень экспрессии молекулярных маркеров в зависимости от этиологии опухоли

Table 4. Level of molecular marker expression by tumor etiology

Показатель Parameter	Статус курения Smoking status		p	p16-статус p16 status		p	Статус курения при p16+ Smoking status at p16+		p
	Некурящие Non-smokers	Курящие Smokers		p16–	p16+		Некурящие Non-smokers	Курящие Smokers	
PD-L1 (CPS), медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % PD-L1 (CPS), median (Q_{25} ; Q_{75}), %	5 (2,7; 23)	4 (2; 7)	0,193	0,5 (0,5; 16)	4 (2; 7)	0,682	5 (2,7; 23)	4 (2; 7)	0,368
PD-L1 (TPS), медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % PD-L1 (TPS), median (Q_{25} ; Q_{75}), %	4,5 (1,7; 19)	2,7 (0,87; 3,5)	0,097	0,5 (0,25; 4)	2,7 (0,87; 4,6)	0,168	4,5 (4,3; 25)	2 (0,12; 3)	0,110
TILs, медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % TILs, median (Q_{25} ; Q_{75}), %	15 (7; 87)	70 (37; 90)	0,000	40 (20; 60)	70 (42; 90)	0,004	17,5 (7; 87)	75 (55; 90)	0,000
p53, медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % p53, median, (Q_{25} ; Q_{75}), %	5 (0; 80)	0 (0; 10)	0,117	0 (0; 75)	0 (0; 15)	0,582	5 (0; 80)	0 (0; 10)	0,05
Bcl-2, медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % Bcl-2, median (Q_{25} ; Q_{75}), %	0 (0; 95)	60 (0; 85)	0,964	0 (0; 70)	0 (0; 85)	0,096	0 (0; 95)	60 (0; 85)	0,366
Эстроген, медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % Estrogen, median (Q_{25} ; Q_{75}), %	60 (0; 80)	50 (0; 70)	0,308	10 (0; 72)	70 (0; 90)	0,004	60 (0; 80)	70 (50; 90)	0,177

Примечание. PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели; TILs — опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; CPS — combined positive score, отношение количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток; TPS — tumor proportion score, отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток; Q_{25} —25-й квартиль; Q_{75} —75-й квартиль.

Note. PD-L1 — programmed death-ligand 1; TILs — tumor-infiltrating lymphocytes; CPS — combined positive score, ratio of number of cells that have PD-L1 on their surface to total number of tumor cells; TPS — tumor proportion score, ratio of number of tumor cells with PD-L1 expression to total number of tumor cells; Q_{25} —25th quartile; Q_{75} —75th quartile.

полом ($p = 0,01$). Положительная экспрессии ЭР ($>1\%$) ассоциирована с p16-положительным статусом опухоли ($p < 0,05$). По данным литературы, экспрессия рецептора ЭР признается важным фактором канцерогенеза опухоли ротоглотки при интеграции ВПЧ в геном и демонстрирует прогностическую значимость [16]. Опухоль с ВПЧ-положительным статусом у курильщиков характеризуется более высоким уровнем TILs и меньшим уровнем экспрессии p53 ($p < 0,05$). Эти особенности также основаны на гетерогенности этиопатогенеза рака ротоглотки с формированием разных основ локальной иммунной супрессии [13, 14].

На регресс опухоли влияют размер первичной опухоли T1–2, положительный p16-статус, женский пол, возраст младше 55 лет, TILs $\geq 57,5\%$, уровни экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 2,2\%$, Bcl-2 $\geq 5\%$ и ЭР $\geq 65\%$. При отсутствии этих факторов в первичной терапии целесообразно применить хирургическую тактику. По результатам нашего исследования статус курения в общей когорте при положительном ВПЧ-статусе не влияет на достижение полного регресса опухоли. Однако, по данным литературы, все же курение в целом обладает негативной предиктивной и прогностической ролью в отношении эффективности лечения [8–11]. В продолжение представленного ис-

следования нами запланирован анализ влияния факторов риска и их сочетаний на отдаленные результаты лечения больных ОФПКР. Вероятно, для получения более полной информации целесообразно учитывать бывших курильщиков и стаж курения, а также употребление алкоголя в дополнение к статусу курения.

Неспособность помочь пациентам отказаться от курения является серьезным ограничением эффективности лечения больных ПРГШ. Несмотря на рутинное выяснение статуса курения, лишь немногие онкологи готовы мотивировать больных к отказу от этой пагубной привычки, предоставить консультацию о способах избавления от нее и назначить лекарственную терапию. Основными препятствиями являются осознание невозможности влиять на психологические особенности пациента и нежелание больных освободиться от никотиновой зависимости [17]. Тем не менее, по данным зарубежной литературы, большинство текущих курильщиков заинтересованы в отказе от курения и мотивированы к этому [18–21]. Степень никотиновой зависимости можно оценить с помощью теста Фагерстрема (Fagerstrom test for nicotine dependence, FTND). Резкое прекращение курения без вспомогательных средств является наиболее распространенным и эффективным методом отказа от курения [22]. В нашем исследовании

Таблица 5. Связь этиопатогенетических факторов и их сочетаний с молекулярными особенностями орофарингеального плоскоклеточного рака
Table 5. Relation of etiopathogenetic factors and their combinations with molecular features of oropharyngeal squamous cell carcinoma

Показатель Parameter	Уровень TILs, низкий/ высокий TILs level, low/high	<i>p</i>	Экспрессия эстрогена, отрицательная/ положительная Estrogen expression, negative/positive	<i>p</i>	Экспрессия Bcl-2, отрицательная/по- ложительная Bcl-2 expression, negative/positive	<i>p</i>	Экспрессия p53, отрицательная/ положительная p53 expression, negative/positive	<i>p</i>
Статус курения: Smoking status: некурящие non-smokers курящие smokers	16/6 32/59	0,002	8/13 29/62	0,613	0/7 4/25	1,000	14/7 3/18	0,243
p16-статус: p16 status: p16– p16+	24/46 6/13	0,701	17/18 20/57	0,029	22/13 40/37	0,311	22/13 65/12	0,015
p16+-статус: p16+ status: некурящие non-smokers курящие smokers	14/5 15/44	0	7/11 13/46	0,218	11/7 29/30	0,428	12/6 53/6	0,028
Пол Gender: мужской men's женский women's	41/41 7/24	0,010	30/52 7/23	0,257	49/33 13/17	0,138	61/21 26/4	0,207
Иммунодефицитные заболевания (ХВГ, туберкулез, ВИЧ, COVID-19): Immunodeficiency diseases (CVH, tuberculosis, HIV, COVID-19): нет is absent есть is present	27/46 6/13	0,701	31/42 10/19	0,449	16/57 3/16	0,754	20/4 6/0	0,557
p16+-статус и имму- нодефицитные заболевания (ХВГ, туберкулез, ВИЧ, COVID-19): p16+ status and immunodeficiency diseases (CVH, tuberculosis, HIV, COVID-19): нет is absent есть is present	23/41 6/8	0,762	18/45 2/12	0,334	36/27 4/10	0,05	51/12 14/0	0,109

Примечание. TILs – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; ХВГ – хронический вирусный гепатит; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Note. TILs – tumor-infiltrating lymphocytes; CVH – chronic viral hepatitis; HIV – human immunodeficiency virus.

Таблица 6. Оценка корреляции клинико-морфологических и молекулярных параметров с полным регрессом опухоли при первичной консервативной терапии орофарингеального плоскоклеточного рака (данные ROC-анализа)

Table 6. Evaluation of correlation between clinico-morphological and molecular parameters with complete tumor regression in primary conservative oropharyngeal squamous cell carcinoma therapy (ROC-analysis data)

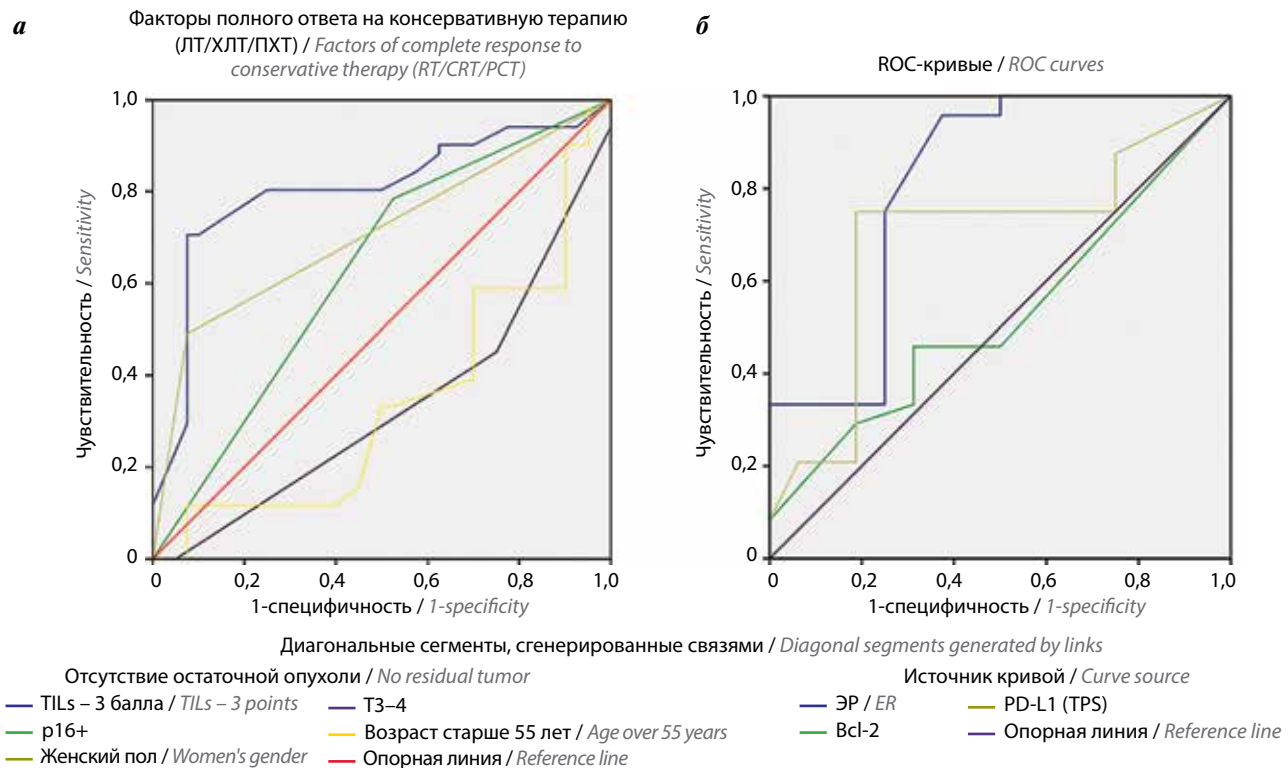
Показатель Parameter	AUC ± стандартная ошибка среднего (95 % ДИ) AUC ± standard error of the mean (95 % CI)	p-value	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
T1–2	0,668 ± 0,057 (0,557–0,779)	0,006	75	55
N0	0,588 ± 0,059 (0,473–0,703)	0,142	67	38
Курение Smoking	0,507 ± 0,06 (0,390–0,625)	0,905	80	20
p16+	0,639 ± 0,059 (0,524–0,754)	0,020	80	48
Степень дифференцировки опухоли G2 Tumor grade G2	0,514 ± 0,082 (0,354–0,675)	0,214	82	20
p16+-статус курильщика p16+ status of smoker	0,486 ± 0,076 (0,336–0,636)	0,853	73	24
Возраст <55 лет Age <55 years	0,671 ± 0,57 (0,560–0,783)	0,004	70	35,7
Индукционная полихимиотерапия в анамнезе History of induction polychemotherapy	0,426 ± 0,062 (0,304–0,547)	0,235	27,7	60
TILs ≥57,5 %	0,796 ± 0,048 (0,703–0,896)	0,000	78,6	75
PD-L1 (CPS) ≥2,5 %	0,419 ± 0,097 (0,304–0,547)	0,392	43,8	25
PD-L1 (TPS) ≥2,2 %	0,691 ± 0,089 (0,516–0,867)	0,042	75	82
Bcl-2 ≥5 %	0,646 ± 0,056 (0,537–0,756)	0,015	52	70
p53 ≥2,5 %	0,601 ± 0,060 (0,483–0,719)	0,095	47	78
Ki-67 ≥92 %	0,447 ± 0,061 (0,358–0,597)	0,709	53	48
Эстроген ≥65 % Estrogen ≥65 %	0,725 ± 0,053 (0,622–0,828)	0,000	65	83

Примечание. PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели; TILs – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; CPS – combined positive score, отношение количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток; TPS – tumor proportion score, отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток; ДИ – доверительный интервал; AUC – площадь под кривой.

Note. PD-L1 – programmed cell death ligand; TILs – tumor-infiltrating lymphocytes; CPS – combined positive score, ratio of number of cells that have PD-L1 on their surface to total number of tumor cells; TPS – tumor proportion score, ratio of number of tumor cells with PD-L1 expression to total number of tumor cells; CI – confidence interval; AUC – area under curve.

на низкую степень мотивации отказа от курения у большинства пациентов могло повлиять то, что врач не следовал стратегии краткого консультирования – 5C (англ. 5A). Алгоритм включает следующие шаги:

- 1) спросить – систематический опрос пациентов для выявления статуса курения;
- 2) сверить диагноз – оценка желания пациента бросить курить и степени никотиновой зависимости;



Влияние клиничко-эпидемиологических (а) и молекулярных факторов (б) на достижение полного регресса опухоли при первичной консервативной терапии орофарингеального плоскоклеточного рака полости рта. ROC-кривые. ЭР — эстроген; ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия; ПХТ — полихимиотерапия; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; TPS — tumor proportion score, отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток

The influence of clinico-epidemiological (a) and molecular (b) factors on achieving complete tumor regression in primary conservative oropharyngeal squamous cell carcinoma of the oral cavity therapy. ROC curves. ER — estrogen; RT — radiation therapy; CRT — chemoradiotherapy; PCT — polychemotherapy

- 3) советовать — совет пациенту отказаться от курения с учетом индивидуальных особенностей;
- 4) содействовать — предоставление рекомендаций по отказу от курения и при необходимости назначение лечения;
- 5) следить — контроль за выполнением рекомендаций, оказание поддержки при намерении отказаться от курения.

В случае полного отсутствия мотивации к отказу от курения или недостатка времени на консультирование можно использовать только 3 первых пункта алгоритма. Однако то, что врач не давал рекомендации отказаться от курения и не предлагал меры по избавлению от этой привычки, негативно влияло на желание пациентов бросить курить. У 15 молодых курящих больных (45 лет и младше), у которых не было сильной мотивации к отказу от курения, применяли концепцию снижения вреда с заменой сигарет на электронные системы нагрева табака (ЭСНТ). В то же время немотивированные на отказ от данной привычки пациенты старше 45 лет сообщили о снижении количества выкуриваемых в день сигарет. Это свидетельствует о том, что полноценная информация о последствиях продолжения курения и способах отказа от него смогла бы мотивировать больных к избавлению от этой привычки и боль-

шее число немотивированных пациентов воспользовались бы концепцией снижения вреда, предполагающей замену обычных сигарет на ЭСНТ.

В ряде исследований изучается роль различных способов мотивации пациентов к отказу от курения, к которым относятся определение степени зависимости от никотина, разработка опросников, беседы с пациентом. В метаанализе, включающем 5167 исследований, посвященных способам и программам по отказу от курения, показано, что когнитивно-поведенческие консультации по телефону, оказываемые медицинскими сестрами, а также использование печатных методических рекомендаций и назначение фармакотерапии способствовали значительному увеличению частоты отказа больных от курения [23]. В исследовании, в которое вошли 493 курящих пациента с раком головы и шеи, в 84,7 % случаях наблюдалась сильная зависимость от никотина, а 77 % пациентов имели неудачные попытки бросить курить. При этом 85,8 % больных хотели избавиться от этой привычки [24]. Изучена также роль действий медицинских работников и использования опросников по определению статуса курения в мотивировании пациентов с раком ротоглотки и полости рта к отказу от курения. Применялись опросник “Questionnaire of expected support”, мотивационный

тест Шнайдера и тест FTND. Пациенты с раком ротоглотки и полости рта имели сильную зависимость от никотина — медиана составила 7,67 и 5,25 балла соответственно. Однако, несмотря на то что мотивированными к отказу от курения оказались 76 % пациентов, лишь 39 % из 152 врачей имели знания о диагностических мероприятиях в отношении курящих пациентов и методах отказа от курения. При этом более 75 % специалистов проявили желание изучить эту тему [25].

В клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) к основным вспомогательным методам отказа от курения относится фармакотерапия: никотин-заместительное лечение и прием варениклина. Причем при срыве и рецидиве курения можно возобновить попытки избавиться от этой привычки с использованием ранее примененных подходов. Назначение электронных сигарет (E-cigarettes) не является основной стратегией отказа от курения и не одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). Однако обсуждается возможность одобрения альтернативных систем доставки никотина в качестве концепции снижения вреда от курения [26]. Так, именно ЭСНТ, так называемые бездымные системы (heat-not-burn, HNB), рассматриваются как менее вредная альтернатива сигаретам в связи с отсутствием классических химических канцерогенов, образующихся при горении. Этот механизм используется как стратегия снижения вреда от курения при отсутствии мотивации к отказу от этой привычки при неинфекционных социально значимых заболеваниях. Основная задача этой стратегии состоит в том, чтобы создать табачный аэрозольный продукт, который обеспечивает иллюзию курения сигарет и одновременно снижает экспозицию канцерогенных продуктов. Электронные системы нагревания табака нагревают его до значительно более низкой температуры (около 350 °C), чем необходимо для образования сигаретного дыма (900 °C). В аэрозоле ЭСНТ показано снижение концентрации карбоксигемоглобина, 2-аминоафтадена, 4-аминодифенила и 2-цианозтилмеркаптуровой кислоты. Электронные системы нагревания табака имеют гораздо более низкие концентрации смол, карбонилов, летучих органических соединений, СО, свободных радикалов и нитрозаминов. По этой причине по сравнению с обычной сигаретой использование ЭСНТ снижает воздействие канцерогенов и таким образом уменьшает риск развития заболеваний, связанных с употреблением табака, но не устраняет его [27, 28].

В декабре 2017 г. Комитет по токсикологии Великобритании предоставил результаты оценки продуктов HNB, которые продемонстрировали снижение содержания вредных и потенциально вредных соединений

и канцерогенов на 50–90 % по сравнению с обычными сигаретами [1]. В метаанализе показано, что применение ЭСНТ и прием варениклина статистически значимо чаще приводят к отказу от курения, чем в контрольной группе альтернативных методов и никотин-заместительной терапии [29]. Интересны результаты российского 5-дневного рандомизированного клинического исследования с участием 60 человек и рандомизацией на 3 группы: 1-я группа — курильщики, переключившиеся на ЭСНТ, 2-я — курильщики, продолжающие курить обычные сигареты, 3-я — курильщики, отказавшиеся от курения на время исследования. Показано, что при переходе на ЭСНТ уже через сутки поступление в организм курильщика и воздействие на него канцерогенных продуктов горения табака — акролеина и кротонового альдегида — существенно уменьшаются и становятся сопоставимыми с таковыми при полном отказе от курения. В то же время поступление в организм никотина при переходе на ЭСНТ сильно не меняется [30].

Заключение

Проблема отказа от курения стоит крайне остро при установлении диагноза ПРГШ, поскольку основная часть больных (89 %) в представленном исследовании не имеет сильной мотивации к отказу от этой вредной привычки. По данным исследований, курильщики с ПРГШ, отказавшиеся от курения, сделали это в первые 6 мес после лечения, что потенциально может служить предпочтительным периодом для проведения мероприятий по избавлению от этой привычки. Полученные данные подчеркивают необходимость включения обязательных агрессивных мер по прекращению курения в рекомендации по лечению рака головы и шеи. В этом случае при подозрении на новообразование органов головы и шеи большое значение приобретает установление факта курения в прошлом, текущего статуса и стажа курения, в чем помогают специальные опросники. На основании полученных данных любой врач, в том числе врач-онколог, должен информировать пациента о вреде курения как фактора, снижающего эффективность лечения.

Также целесообразно выявить степень мотивации к полному отказу от курения, по возможности повысить ее, помочь больному осознать необходимость данной меры при установлении диагноза до реализации всего плана лечения и непременно сообщить о способах избавления от этой привычки. Поскольку диагноз «злокачественное образование» является крайне тяжелым с психологической точки зрения, это можно использовать для мотивирования пациентов к изменению образа жизни и отказу от курения. В случае стойкого отсутствия мотивации к отказу от этой привычки целесообразно использовать стратегию снижения вреда с заменой сигарет на ЭСНТ, обеспечивающие меньшую концентрацию канцерогенных продуктов горения табака [31].

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

1. Pemberton M. Oral cancer and tobacco: developments in harm reduction. *Br Dent J* 2018;225:822–6. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.928doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.928
2. Von Kroge P.R. The impact of smoking cessation and continuation on recurrence and survival in patients with head and neck cancer: a systematic review of the literature. *Oncol Res Treat* 2020;43(10):549–57. DOI: 10.1159/000509427
3. Sobus S.L., Warren G.W. The biologic effects of cigarette smoke on cancer cells. *Cancer* 2014;120(23):3617–26. DOI: 10.1002/cncr.28904
4. Warren G.W., Singh A.K. Nicotine and lung cancer. *J Carcinog* 2013;12:1. DOI: 10.4103/1477-3163.106680
5. O'Malley M., King A.N., Conte M. et al. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9(7):917–26. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000191
6. Petros W.P., Pharm D., Younis I.R. et al. Effects of tobacco smoking and nicotine on cancer treatment. *Pharmacotherapy* 2012;32(10):920–31. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01117
7. Iocca O., Farcomeni A., Di Rocco A. et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options. *Oral Oncol* 2018;80:40–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.03.001
8. Caini S., Del Riccio M., Vettori V. et al. Post-diagnosis smoking cessation and survival of patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2022;127(11):1907–15. DOI: 10.1038/s41416-022-01945-w
9. Sacks R.L., Cui Y., Karam-Hage M. et al. Impact of smoking cessation in locally advanced head and neck cancers undergoing radiation. *J Clin Oncol* 2019;37(15). DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6068.
10. Smith J., Nastasi D., Tso R. et al. The effects of continued smoking in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2019;135:51–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.02.021
11. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(1):50–8. DOI: 10.21037/tlcr.2019.04.01
12. Carrillo-Beltrán D., Silva-Pavez E., Carrillo-Beltrán D., Calaf G.M. Interaction between cigarette smoke and human papillomavirus 16 E6/E7 oncoproteins to induce SOD2 expression and DNA damage in head and neck cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24:6907. DOI: 10.3390/ijms24086907
13. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Цыган Н.А. и др. Адаптивный иммунный ответ в патогенезе и лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: влияние факторов иммуносупрессии и гендерных особенностей. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(3): 114–26. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126
Stukan A.I., Murashko R.A., Tsygan N.A. et al. Adaptive immune response in pathogenesis and treatment of head and neck squamous cell carcinoma: the influence of immunosuppression factors and gender. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(3):114–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126
14. Tobillo R., De Joya E., Dooley S. et al. Female sex and increased immune marker mRNA gene expression are associated with decreased overall survival in patients with HPV-negative head and neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2021;111(3S):e238–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.810
15. Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Максимова С.Д. Значение этио-патогенеза в формировании локального иммунного ответа при плоскоклеточном орофарингеальном раке. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):300–7. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-300-307
- Stukan A.I., Chukhray O.Yu., Maksimenko S.D. The importance of etiopathogenesis in the formation of a local immune response in squamous cell oropharyngeal cancer. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2023;69(2):300–7. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-300-307
16. Kano M., Kondo S., Wakisaka N. et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with pathogenesis and prognosis of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2019;145(6):1547–57. DOI: 10.1002/ijc.32500
17. Evans W.K. Implementing smoking cessation within cancer treatment centres and potential economic impacts *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(1):S11–20. DOI: 10.21037/tlcr.2019.05.09
18. Sampson L., Papadakis J., Milne V. et al. Preferences for the provision of smoking cessation education among cancer patients. *J Cancer Educ* 2018;33(1):7–11. DOI: 10.1007/s13187-016-1035-0
19. Yong H.H., Borland R., Balmford J. et al. Heaviness of smoking predicts smoking relapse only in the first weeks of a quit attempt: findings from the International Tobacco Control Four-Country Survey. *Nicotine Tob Res* 2014;16(4):423–9. DOI: 10.1093/ntr/ntt165
20. Conlon M.S.C., Santi S.A., Meigs M.L. et al. Cigarette-smoking characteristics and interest in cessation in patients with head-and-neck cancer. *Curr Oncol* 2020;27(5):e476–85. DOI: 10.3747/co.27.6019
21. Krutza M., Acharya P., Chisoe G. et al. Tobacco cessation after head and neck cancer diagnosis is an independent predictor of treatment response and long-term survival. *Oral Oncol* 2022;134:106172. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.106072
22. McQueen N., Partington E.J., Harrington K.F. et al. Smoking cessation and electronic cigarette use among head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(1):73–9. DOI: 10.1177/0194599815613279
23. McCarter K., Martínez Ú., Britton B. et al. Smoking cessation care among patients with head and neck cancer: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e012296. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012296
24. Conlon M.S.C., Santi S.A., Meigs M.L. et al. Cigarette-smoking characteristics and interest in cessation in patients with head-and-neck cancer *Curr Oncol* 2020;27(5):e478–85. DOI: 10.3747/co.27.6019
25. Zepakowska A., Marcinkiewicz B., Żurek M. Motivation to smoking cessation in head and neck cancer and dysplasia patients in confrontation with the attitudes of otorhinolaryngologists in delivering anti-smoking therapies. *Eur Arc Otorhinolaryngol* 2022;279(7):3645–55. DOI: 10.1007/s00405-021-07209-2
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Smoking Cessation. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/smoking.pdf.
27. Bielecka N.P., Bielicka S., Lewkowicz N. et al. Effects of tobacco smoking and electronic nicotine delivery systems on oral health – a narrative review. *J Pre-Clin Clin Res* 2022;16(3):118–25. DOI: 10.26444/jpccr/154648
28. Koo E.Y., Kozak K.J., Achim V., Wenig B.L. E-cigarette use and tobacco harm reduction: pilot survey study evaluating perspectives of head and neck surgeons. *Head Neck* 2022;44(2):582–5. DOI: 10.1002/hed.26949
29. Lindson N., Theodoulou A., Ordóñez-Mena J.M. et al. Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses. *Cochrane Database Systemat Rev* 2023;9(9):CD015226. DOI: 10.1002/14651858.CD015226.pub2
30. Лопухов Л.В., Лайков А.В., Салафутдинов И.И. и др. Исследование воздействия ацетальдегида и кротонового альдегида в российской популяции при переходе с обычных сигарет на электронную систему нагревания табака. *Ученые записки Казанского университета. Серия «Естественные науки»* 2023;165(2):190–203. DOI: 10.26907/2542-064X.2023.2.190-203

Lopukhov L.V., Laikov A.V., Salafutdinov I.I. et al. Investigation of the effects of acrolein and croton aldehyde in the Russian population during the transition from conventional cigarettes to an electronic tobacco heating system. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya "Estestvennye nauki" = Scientific*

notes of Kazan University. The Natural Sciences series 2023;165(2): 190–203. (In Russ.). DOI: 10.26907/2542-064X.2023.2.190-203

31. Van Heest T., Rubin N., Khariwala S.S. Persistent tobacco use after treatment for head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;148(7):597–603. DOI: 10.1001/jamaoto.2022.0810

Вклад авторов

А.И. Стукань, Е.А. Нефедова: написание текста статьи, сбор данных для первичной документации, статистический анализ данных;
В.Н. Бодня, В.А. Порханов: разработка концепции исследования, редактирование;
Т.Ю. Семиглазова: редактирование, научное редактирование;
О.Ю. Чухрай, С.Д. Максименко: гистохимический анализ гистологического материала;
О.Н. Нефедов, Д.В. Ксенодохов: опрос пациентов, сбор данных для первичной документации.

Authors' contribution

A.I. Stukan, E.A. Nefedova: article writing, collecting data for primary documentation, statistical data analysis;
V.N. Bodnya, V.A. Porkhanov: development of the research concept, editing;
T.Y. Semiglazova: editing, scientific editing;
O.Yu. Chukhray, S.D. Maksimenko: histochemical analysis of histological material;
O.N. Nefedov, D.V. Ksenodokhov: patient survey, data collection for primary documentation.

ORCID авторов / ORCID authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>
В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
Е.А. Нефедова / E.A. Nefedova: <https://orcid.org/0000-0002-5035-4486>

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 локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 87 от 24 марта 2020 г.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russia (protocol No. 87 of March 24, 2020).

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

Статья поступила: 05.12.2023. **Принята к публикации:** 10.01.2024.

Article submitted: 05.12.2023. **Accepted for publication:** 10.01.2024.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-116-123>

Значимость в клинической практике биопсии сигнального лимфатического узла при плоскоклеточном раке кожи головы и шеи

И.М. Гельфанд¹, М.А. Кропотов¹, М.Т. Исаева², С.О. Подвязников²

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная 2/1

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Рак кожи является второй по распространенности опухолью среди немеланомных злокачественных новообразований кожи и составляет 20 % случаев. В Российской Федерации в 2022 г. данная патология выявлена у 79 124 человек. Пик заболеваемости приходится на возраст 60–70 лет. С учетом роста продолжительности жизни заболеваемость раком кожи будет увеличиваться. Несмотря на то, что регионарные метастазы возникают в 0,3–16 % случаев, риск метастазирования может возрасти до 48 % в зависимости от факторов высокого риска. Поскольку наличие регионарных метастазов является основным прогностическим фактором, необходимо уделять особое внимание профилактическому воздействию на зоны регионарного метастазирования.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи головы и шеи, сигнальные лимфатические узлы, биопсия сигнального лимфатического узла, регионарные метастазы

Для цитирования: Гельфанд И.М., Кропотов М.А., Исаева М.Т., Подвязников С.О. Значимость в клинической практике биопсии сигнального лимфатического узла при плоскоклеточном раке кожи головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):116–23. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-116-123>

The importance in clinical practice of the signal lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck

I.M. Gelfand¹, M.A. Kropotov¹, M.T. Isaeva², S.O. Podvyaznikov²

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

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 123995, Russia

Contacts: Igor Mikhailovich Gelfand igorgelf@yandex.ru

Skin cancer is the second most common tumor among non-melanoma malignant skin neoplasms, accounting for 20 % of cases. In the Russian Federation in 2022, this pathology was identified in 79,124 people. The peak incidence occurs in the age range of 60–70 years. Considering the increasing life expectancy, the incidence of skin cancer is expected to rise. Despite the fact that regional metastases occur in 0.3–16 % of cases, the risk of metastasis can increase up to 48 % depending on high-risk factors. Since the presence of regional metastases is a key prognostic factor, special attention should be given to preventive interventions in the areas of regional metastasis.

Keywords: squamous cell carcinoma of the scalp and neck, signal lymph nodes, biopsy of signal lymph node, regional metastases

For citation: Gelfand I.M., Kropotov M.A., Isaeva M.T., Podvyaznikov S.O. The importance in clinical practice of the signal lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(4):116–23. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-116-123>

Введение

Немеланомный рак кожи (НМРК) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. Заболеваемость данной патологией имеет тенденцию к росту с учетом увеличения продолжительности жизни [1, 2]; ее пик приходится на возраст 60–70 лет.

В Российской Федерации в 2022 г. данная патология выявлена у 79 124 человек [3]; «грубый» показатель заболеваемости составил 59,8 случая на 100 тыс. населения — это 10,8 % всех злокачественных новообразований (ЗНО). За период с 2012 по 2022 г. диагностика рака кожи в России улучшилась. Выявляемость НМРК I и II стадий составила 92,8 и 96,8 % соответственно, III и IV стадий — 4,1 и 2,9 % соответственно. Вместе с тем за 10-летний период смертность снизилась с 0,7 до 0,3 %. По разным данным, за последние 30 лет в мире отмечен рост заболеваемости от 50 до 300 % [3, 4].

Среди немеланомных ЗНО кожи базальноклеточный и плоскоклеточный рак (ПКР) встречается в 95 % случаев [1, 2, 5]. Базальноклеточный рак развивается из слоя базальных клеток эпидермиса и составляет 75–80 % немеланомных ЗНО кожи. Плоскоклеточный рак — злокачественная эпителиальная опухоль, возникающая из кератиноцитов под воздействием различных канцерогенных факторов или на фоне предракового поражения кожи [6–11]. Данная морфологическая форма рака встречается в 20 % случаев.

Основными факторами риска развития немеланомных ЗНО кожи являются длительная инсоляция и использование ультрафиолетовых ламп для загара. В связи с этим немеланомные ЗНО в 80 % случаев локализируются в области головы и шеи. Люди со светлой кожей (фенотип I–II) более подвержены воздействию инсоляции. Риск заболевания НМРК у мужчин составляет 9–14 %, у женщин — 4–9 % [12, 13].

К факторам риска также относится воздействие мышьяка [9], углеводов (смола, угля, парафина, различных масел) [10] и рентгеновского излучения [11]. Плоскоклеточный рак нередко поражает открытые участки кожи головы и шеи, особенно волосистую часть головы, среднюю зону лица, наружную ушную раковину, нижнюю губу. Кожа туловища и конечностей поражается реже — в 20 % случаев [14, 15].

В ходе хирургического вмешательства можно удалить до 90 % локальных опухолевых процессов с низким риском метастазирования (<2 см в диаметре). В таком случае достаточным объемом лечения будет иссечение опухоли в пределах здоровой ткани [15, 16]. По данным зарубежных источников, частота метастазирования варьирует от 0,3 до 16 % случаев, смертность при НМРК составляет от 0,7 до 2 % [16, 17].

Регионарный лимфатический отток и метастатическое поражение лимфатических коллекторов зависят от локализации ПКР на коже головы и шеи [18]. При-

мером может служить рак кожи околоушной области, при котором метастазы могут распространяться в околоушные лимфатические узлы и поражать ткань околоушной слюнной железы [19].

Несмотря на то, что регионарные метастазы возникают в 0,3–16 % случаев, риск метастазирования может возрасти до 48 % в зависимости от факторов высокого риска [20–22]. Несмотря на относительно благоприятное клиническое течение, ПКР кожи может быть довольно инвазивным и метастатическим. Пятилетняя выживаемость больных ПКР кожи I–II стадии после радикального лечения достигает 90 %, но снижается до 65–70 % при III–IV стадии [20, 21]. Наличие регионарных метастазов снижает общую 5-летнюю выживаемость с 75,5 до 46,7 %, безрецидивную выживаемость — с 65,2 до 40,9 %. С учетом этого факта некоторые специалисты предлагают уделять особое внимание зонам регионарного метастазирования ПКР кожи и профилактическому воздействию на них, принимая во внимание имеющиеся факторы риска [4, 13, 23, 24].

Факторы риска

К факторам риска метастазирования ПКР головы и шеи относятся размер опухоли >2 см, глубина инвазии >8 мм (уровень IV по Кларку), низкая дифференцировка опухоли, агрессивный рост, перинеуральная или ангиолимфатическая инвазия, локализация на нижней губе и ушной раковине, рубцы после ожогов [14, 24–27]. По данным многочисленных клинических исследований, диаметр опухоли 2 см является неблагоприятным фактором прогноза в отношении рецидива: риск его развития возрастает в 2 раза, частота регионарного метастазирования — в 3 раза [21, 28, 29]. Однако, по данным проспективных исследований, проведенных в Австралии (2006), у 70 % пациентов с регионарными метастазами диаметр опухоли не превышал 2 см [20].

В то же время K.D. Brantsch и соавт. не выявили регионарные метастазы при толщине опухоли <2 мм [30]. M.J. Veness отметил, что при толщине опухоли от 2,1 до 6 мм риск метастазирования составляет 4 %, а при толщине >6 мм — 16 %. Несмотря на то, что при толщине опухоли <2 мм метастазы не были выявлены, при толщине от 2 до 4 мм риск метастазирования возрастает до 17 %, >4 мм — до 83 % [31]. T.K. Eigentler и соавт. определили, что толщина опухоли >6 мм является прогностически значимым фактором специфической выживаемости. По данным однофакторного анализа, отношение рисков составило 8,64; по данным многофакторного анализа — 7,29. При распространении опухоли за пределы подкожно-жировой клетчатки риск метастазирования возрастает в 11 раз [21, 32]. В то же время, по данным P.S. Karia и соавт., наличие лимфоваскулярной инвазии увеличивает риск регионарного метастазирования до 40 % и ухудшает прогноз заболевания [33, 34].

Таблица 1. Риск регионарного метастазирования в зависимости от толщины опухоли

Table 1. Risk of regional metastasis by tumor thickness

Толщина опухоли, мм Tumor thickness, mm	Риск развития регионарного метастазирования, % Risk of regional metastasis, %	Источник Source
2,1	4	K.D. Brantsch и соавт. [30] K.D. Brantsch et al. [30]
6	14	M.J. Veness [31]
>2	0	
<2 ≥4	17	
≤4	83	

Важным фактором высокого риска локального рецидива является перинеуральная инвазия (особенно при поражении лицевого и тройничного нервов), которая, по данным некоторых авторов, встречается в 5–10 % случаев [35–37]. При наличии морфологических признаков перинеуральной инвазии риск локального рецидива возрастает до 37 % ($p < 0,001$), смертность — до 27 % ($p < 0,001$).

Некоторые авторы отмечают, что пациенты, пребывающие в иммуносупрессивном состоянии, имеют более плохой прогноз заболевания [3, 37, 38]. У иммунокомпетентных больных рецидивы и регионарные метастазы встречаются редко, тогда как у больных с иммуносупрессией риск развития локорегионального рецидива составляет от 13,0 до 47,9 %, а отдаленные метастазы выявляются в 7–25 % случаев [21, 30, 37, 38]. Риск агрессивного течения ПКР кожи головы и шеи увеличивается после трансплантации паренхиматозных органов [21, 30, 37–42]. Такое течение заболевания описано в 7-м издании руководства по стадированию рака кожи Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [43]. В исследование вошли 19 пациентов с агрессивной формой ПКР кожи после трансплантации сердца и/или легкого. В течение 20 мес после установления диагноза умерли 8 (42 %) пациентов. Рецидив заболевания развился у 5 (26 %) больных. Согласно данным других исследований 3-летняя выживаемость пациентов после трансплантации в связи с развитием метастазов составила 26,5 % [44, 45]. У больных хроническим лимфолейкозом показатели выживаемости были еще хуже. У 21 (50 %) из 42 пациентов с ПКР кожи выявлены регионарные метастазы, у 9 (21 %) из них — при первичном обращении, у 12 (28 %) — в период динамического наблюдения. Трехлетняя выживаемость в этой группе составила 65 % [46]. После лечения риск развития рецидива у больных с регионарными метастаза-

ми оказался высоким, а смертность увеличилась на 50 % [47].

D.E. Rowe и соавт. и R. Shen и соавт. выявили, что при развитии ПКР кожи в рубцах после травмы или ожога в области хронических воспалительных процессов или в зоне ранее проведенного облучения (язва Маржолена) риск регионарного метастазирования повышается до 26–38 % [48–50].

К факторам высокого риска ПКР кожи относится также десмоплазия. При патологоанатомическом исследовании пациентов, умерших от неконтролируемого локорегионального ПКР кожи, в 82 % случаев выявлен десмопластический ПКР [32]. При этом варианте ПКР кожи риск метастазирования возрастает в 6 раз, риск рецидива — в 10 раз [51]. Молекулярно-генетические исследования у пациентов с ПКР кожи головы и шеи показали, что значимым фактором риска регионарного метастазирования данной злокачественной опухоли является наличие в опухоли экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) ≥ 25 %, что подтверждается коэффициентом риска: общий и скорректированный показатели составили 3,39 (1,71–6,65) и 6,54 (2,28–18,78) соответственно [52].

Элективная лимфодиссекция или биопсия сторожевого лимфатического узла при cN0

До сих пор нет единого мнения о необходимости выполнения элективной лимфодиссекции при ПКР кожи головы и шеи. Профилактическая лимфодиссекция может включать удаление не только регионарного лимфатического коллектора, но и соседних анатомических структур, в частности околоушной слюнной железы (паротидэктомия) [53]. Этот метод помогает выявить скрытые метастазы в 10–60 % случаев [54]. По данным S. Kadakia и соавт., при плоскоклеточном раке кожи ушной раковины диаметром > 2 см после профилактической паротидэктомии скрытые метастазы выявляются в 38 % (39/104) случаев [55]. Ретроспективное исследование, проведенное в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона (M.D. Anderson Cancer Center), не показало достоверной разницы в выживаемости пациентов после элективной лимфодиссекции и пациентов, которые остались под наблюдением и которым выполнена лимфодиссекция после реализации метастазов. В группе элективной лимфодиссекции 5-летняя выживаемость составила 52 %, в группе наблюдения — 63 %; безрецидивная 5-летняя выживаемость оказалась равной 73 и 75 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что в настоящее время недостаточно данных, свидетельствующих о необходимости профилактической лимфодиссекции [56, 57].

M.P. Staples и соавт. исследовали биоптаты, взятые из удаленных сигнальных лимфатических узлов (СЛУ).

В 75–85 % случаев метастазы не были выявлены даже при ПКТ кожи высокого риска (T2b) [58].

Следует отметить, что после профилактической лимфодиссекции и паротидэктомии существует риск развития осложнений, таких как травма ветвей лицевого нерва, синдром Фрея, слюнотечение, асимметрия лица и др. Это влияет на качество жизни больных. Таким образом, необходимость профилактического воздействия на зоны регионарного метастазирования является спорной, поскольку большинство пациентов могут быть подвергнуты излишнему хирургическому вмешательству.

Дополнительные методы диагностики недостаточно чувствительны для выявления скрытых метастазов [59]. Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) может помочь в обнаружении микрометастазов при минимальной хирургической травме [60].

По данным J.E. Allen и соавт., чувствительность БСЛУ составляет 79 %, специфичность — 100 %, отрицательная прогностическая ценность — 96 % [61]. Чувствительность метода возрастает при ПКТ кожи головы и шеи с высоким фактором риска от 93 до 100 %. Отрицательная прогностическая ценность увеличивается до 100 %, ложноотрицательные результаты составляют от 0 до 7 % [41, 62, 63].

Обсуждение

При ПКТ кожи риск регионарного метастазирования невысокий, однако при реализации локорегионарного рецидива прогноз заболевания ухудшается. В настоящее время прямых показаний для выполнения БСЛУ при данной патологии нет. Однако наличие факторов риска — рецидив заболевания, иммуносупрессия, размер опухоли >2 см, глубина инвазии >8 мм, уровень IV по Кларку, низкая дифференцировка опухоли, агрессивный, бурный темп роста опухоли, периневральная или ангиолимфатическая инвазия, локализация опухоли (нижняя губа, ушная раковина), а также фоновые заболевания (рубцы после ожогов) — может служить поводом для ее применения.

На основании многофакторного анализа предложены системы стадирования для определения показаний к БСЛУ Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) AJCC 8-го издания и больницы Brigham and Women's Hospital Гарвардской медицинской школы (табл. 2).

Проанализированы факторы, приводящие к местному рецидиву, регионарному метастазированию и смерти от заболевания. На основании результатов исследования определены следующие факторы прогноза: диаметр опухоли ≥ 2 см, низкодифференцированная форма новообразования, периневральная инвазия опухоли $\geq 0,1$ см и инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки. Опухоль соответствует критерию T1, если нет факторов риска, T2a — при наличии 1 фактора риска, T2b — 2–3 факторов риска, T3 — ≥ 4 факторов или инва-

Таблица 2. Классификации больницы Brigham and Women's Hospital (BWH) Гарвардской медицинской школы и Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

Table 2. Classifications by Brigham and Women's Hospital (BWH), Harvard Medical School, and Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8th Edition American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Стадия Stage	Характеристика Characteristic
Классификация TNM 8-го издания AJCC The TNM 8 th Edition AJCC classification	
T1	Диаметр опухоли <2 см Tumor diameter <2 cm
T2	Диаметр опухоли от 2 до 3,9 см Tumor diameter from 2 to 3.9 cm
T3	Диаметр опухоли ≥ 4 см или минимальная инвазия в кость, периневральная или глубокая инвазия Tumor diameter ≥ 4 cm or minimal bone invasion, perineural or deep invasion
T4 ^a	Опухоль с массивным поражением кортикального слоя кости или костного мозга Tumor with massive lesion of the cortical bone or bone marrow
T4 ^b	Опухоль с вовлечением костей основания черепа Tumor involving skull base bones
Классификация BWH The BWH classification	
T1	0 ^b
T2 ^a	1 фактор риска 1 risk factor
T2 ^b	2–3 фактора риска 2–3 risk factors
T3	4 фактора риска или инвазия в кость 4 risk factors or bone invasion

^aИнвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки или инвазия >6 мм, периневральная инвазия $\geq 0,1$ см, поражение основания черепа без инвазии или трансгрессии основания черепа.

^bФакторы риска: диаметр опухоли ≥ 2 см, низкодифференцированная форма, периневральная инвазия $\geq 0,1$ см, инвазия опухоли за пределы подкожно-жировой клетчатки (исключая костную инвазию, которая соответствует стадии T3 по классификации BWH)

^aInvasion beyond subcutaneous fat or invasion >6 mm, perineural invasion $\geq 0,1$ cm, skull base lesion without invasion or transgression of the base of the skull.

^bRisk factors: tumor diameter ≥ 2 cm, poorly differentiated form, perineural invasion $\geq 0,1$ cm, tumor invasion beyond subcutaneous fat (excluding bone invasion which corresponds to the T3 stage according to the BWH classification)

зии в кость [64]. На основании предложенной классификации авторы рекомендуют выполнять БСЛУ. В недавнем крупном систематическом обзоре J. Lubov

и соавт., включающем более 8000 пациентов, названы критерии необходимости проведения БСЛУ. К основным из них относятся состояние иммуносупрессии и инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки или инвазия >6 мм, к второстепенным — периневральная и лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли. Авторы рекомендовали выполнять БСЛУ при наличии 2 основных или 1 основного и 2 второстепенных критериев [65]. С целью определения показаний к БСЛУ А.В. Durham и соавт. [66] проанализировали данные 53 пациентов, используя факторы, приведенные в рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN): глубина по Бреслоу ≥ 2 мм, уровень инвазии IV или V по Кларку, быстрый рост опухоли, местный рецидив, предшествующее лучевое или хроническое воспаление и/или язвенный очаг, периневральная инвазия, ангиолимфатическая инвазия, иммуносупрессия, размер опухоли щеки и шеи ≥ 1 см, размер опухоли в области лица $\geq 0,6$ см, низкая дифференцировка новообразования [67]. В результате положительный СЛУ был определен в 11,3 % случаев, после проведения иммуногистохимического исследования частота его выявления возросла до 15,1 %. К основным факторам риска авторы отнесли ангиолимфатическую, периневральную инвазию и размер опухоли.

В ретроспективное исследование М.С. Naïзма и соавт., направленное на выявление морфологических факторов риска первичной опухоли, увеличивающих риск метастазирования, вошли более 300 пациентов с ПКР кожи головы и шеи. У 55 (16,4 %) из них выявлены регионарные метастазы. В ходе многофакторно-

го анализа определены такие факторы риска метастазирования, как локализация опухоли на коже ушной раковины, диаметр опухоли >50 мм, умеренная или низкая дифференцировка новообразования, его толщина >2 мм. Однако в отличие от исследований, приведенных выше, в данной работе иммуносупрессия не оказывала влияния на риск развития метастазов [68].

В настоящее время проводится крупное клиническое исследование для дальнейшего понимания роли БСЛУ при ПКР кожи головы и шеи. В исследование входят пациенты с заболеванием стадии T2–4 без регионарных и отдаленных метастазов. Всем больным на первом этапе выполняется хирургическое удаление первичного очага с последующей БСЛУ. В исследовании будут оцениваться частота скрытого метастазирования, параметры опухоли, влияющие на риск его развития, генетический профиль с помощью валидированного профиля 40 генов (40-GEP) для выявления распространенных мутаций, связанных с характеристиками опухолей высокого риска метастазирования [69].

Заключение

На сегодняшний день не определены показания к БСЛУ при ПКР кожи головы и шеи, а профилактическое хирургическое вмешательство в зонах регионарного метастазирования является спорным, поэтому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении и накопление большого клинического опыта БСЛУ для установления показаний и противопоказаний к профилактическому воздействию на эти зоны при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1069–80. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
2. Leiter U., Eigentler T., Garbe C. Epidemiology of skin cancer. Sunlight, vitamin D and skin cancer. NY: Springer, 2014. Pp. 120–140.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 250 с. The state of cancer care for the Russian population in 2022. 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 Russian Federation, 2023. 250 p. (In Russ.).
4. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1989–2007. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.110
5. Trakatelli M., Ulrich C., del Marmol V. et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* 2007;156(3):1–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07861.x
6. Albert A., Knoll M.A., Conti J.A., Zbar R.I.S. Non-melanoma skin cancers in the older patient. *Curr Oncol Rep* 2019;21(9):79. DOI: 10.1007/s11912-019-0828-9
7. Stratigos A.J., Garbe C., Dessinioti C. et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin. Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention *Eur J Cancer* 2020;128:60–82. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.007
8. Gordon L.G., Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *Eur J Cancer Prev* 2015;24(2):141–9. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000056
9. Actinic keratosis: overview. Available at: <http://www.skincarephysicians.com/actinickeratosesnet/whatAre.htm>.
10. Nguyen T.H., Ho D.Q. Nonmelanoma skin cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3(3):193–203. DOI: 10.1007/s11864-002-0009-0

11. Armstrong B.K., Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63(1–3):8–18. DOI: 10.1016/s1011-1344(01)00198-1
12. Glass A.G., Hoover R.N. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989;262(15):2097–100.
13. Veness M.J., Morgan G.J., Palme C.E., Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115(5):870–5. DOI: 10.1097/01.MLG.0000158349.64337.ED
14. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(6):976–90. DOI: 10.1016/0190-9622(92)70144-5
15. Karia P.S., Han J., Schmults C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):957–66. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.11.037
16. Mooney C.P., Martin R.C.W., Dirven R. et al. Sentinel node biopsy in 105 high-risk cutaneous SCCs of the head and neck: results of a multicenter prospective study. *Ann Surg Oncol* 2019;26(13):4481–8. DOI: 10.1245/s10434-019-07865-z
17. Lewis K.G., Weinstock M.A. Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000. *J Invest Dermatol* 2007;127(10):2323–7. DOI: 10.1038/sj.jid.5700897
18. Janković I., Kovačević P., Janković D. et al. Lymphatic drainage map of the head and neck skin squamous cell carcinoma detected by sentinel lymph node biopsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(16):5228–34. DOI: 10.26355/eurrev_202108_26536
19. Veness M.J., Porceddu S., Palme C.E., Morgan G.J. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck* 2007;29(7):621–31. DOI: 10.1002/hed.20576
20. Veness M.J., Palme C.E., Morgan G.J. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2006;106(11):2389–96. DOI: 10.1002/cncr.21898
21. Thompson A.K., Kelley B.F., Prokop L.J. et al. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152(4):419–28. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.4994
22. Schmults C.D., Karia P.S., Carter J.B. et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149(5):541–7. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.2139
23. O'Brien C.J., McNeil E.N., McMahon J.D. et al. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002;24(5):417–22. DOI: 10.1002/hed.10063
24. Ross A.S., Schmults C.D. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the english literature. *Dermatol Surg* 2006;32(11):1309–21. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32300.x
25. Gallagher R.P., Hill G.B., Bajdik C.D. et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131(2):157–63.
26. Franceschi S., Levi F., Randimbison L., La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer* 1996;3(1):4–8. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960703)67:1<24::AID-IJC6>3.0.CO;2-1
27. Nouri K., Rivas M.P., Pedroso F. et al. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Dermatol* 2004;140(10):1284. DOI: 10.1001/archderm.140.10.1284-a
28. Nuno-Gonzalez A., Vicente-Martin F.J., Pinedo-Moraleda F., Lopez-Estebarez J.L. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:567–78. DOI: 10.1016/J.ADENGL.2012.08.004
29. Navarrete-Dechent C., Veness M.J., Droppelmann N., Uribe P. Highrisk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a literature review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(1):127–37. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.03.039
30. Brantsch K.D., Meisner C., Schonfisch B. et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9(8):713–20. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70178-5
31. Veness M.J. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006;47(1):28–33. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2006.00218.x
32. Eigentler T.K., Leiter U., Hafner H.M. et al. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2017;137(11):2309–15. DOI: 10.1016/j.jid.2017.06.025
33. Karia P.S., Morgan F.C., Ruiz E.S., Schmults C.D. Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis of outcomes data. *JAMA Dermatol* 2017;153(8):781–8. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.1680
34. Moore B.A., Weber R.S., Prieto V. et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck *Laryngoscope* 2005;115(9):1561–7. DOI: 10.1097/01.mlg.0000173202.56739.9f
35. Manyam B.V., Garsa A.A., Chin R.I. et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2017;123(11):2054–60. DOI: 10.1002/cncr.30601
36. Oddone N., Morgan G.J., Palme C.E. et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, Treatment, Extranodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer* 2009;115(9):1883–91. DOI: 10.1002/cncr.24208
37. Schmults C.D., Karia P.S., Carter J.B. et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149(5):541–7. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.2139
38. Zavos G., Karidis N.P., Tsourouflis G., Bokus J. et al. Nonmelanoma skin cancer after renal transplantation: a single-center experience in 1736 transplantations. *Int J Dermatol* 2011;50(12):1496–500. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.04939.x
39. Renzi C., Caggiati A., Mannooranparampil T.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(3):364–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.017
40. Martorell-Calatayud A., Sanmartín Jimenez O., Cruz Mojarrieta J., Guillén Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(5):367–79. DOI: 10.1016/j.adengl.2011.12.012
41. Zwald F.O., Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(2):253–61. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.11.062
42. Kwon S., Dong Z.M., Wu P.C. Sentinel lymph node biopsy for highrisk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol* 2011;9:80. DOI: 10.1186/1477-7819-9-80
43. American Joint Committee on Cancer. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. 7th ed. NY: Springer, 2010.
44. Stoff B., Salisbury C., Parker D., O'Reilly Zwald F. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* 2010;24(4):172–89. DOI: 10.1016/j.trre.2010.05.002
45. Brougham N.D., Tan S.T. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma – implications

- on the T-classification system. *J Surg Oncol* 2014;110(7):876–82. DOI: 10.1002/jso.23731
46. Tomaszewski J.M., Gavriel H., Link E. et al. Aggressive behavior of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Laryngoscope* 2014;124(9):2043–8. DOI: 10.1002/lary.24586
 47. Martinez J.C., Otley C.C., Stasko T. et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol* 2003;139(3):301–6. DOI: 10.1001/archderm.139.3.301
 48. Friedman N.R. Prognostic factors for local recurrence, metastases, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2 Pt. 1):281–2. DOI: 10.1016/s0190-9622(08)81164-4
 49. Peat B., Insull P., Ayers R. Risk stratification for metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *ANZ J Surg* 2012;82(4):230–3. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2011.05994.x
 50. Shen R., Zhang J., Zhang F. et al. Clinical characteristics and therapeutic analysis of 51 patients with Marjolin's ulcers. *Exp Ther Med* 2015;10(4):1364–74. DOI: 10.3892/etm.2015.2699
 51. Breuninger H., Schaumburg-Lever G., Holzschuh J., Horny H.P. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997;79(5):915–9. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970301)79:5<915::aid-cnrc7>3.0.co;2-a
 52. Garcia-Pedrero J.M., Martinez-Cambor P., Diaz-Coto S. et al. Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(3):527–33. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.047
 53. Wong W.K., Morton R.P. Elective management of cervical and parotid lymph nodes in stage N0 cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: a decision analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(11):3011–9. DOI: 10.1007/s00405-013-2857-6
 54. Skulsky S.L., O'Sullivan B., McArdle O. et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck* 2017;39(3):578–94. DOI: 10.1002/hed.24580
 55. Kadakia S., Saman M., Gordin E. et al. The role of parotidectomy in the treatment of auricular squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(6):1048–52. DOI: 10.1177/0194599815579885
 56. Martinez J.C., Cook J.L. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? *Dermatol Surg* 2007;33(4):410–20. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33087.x
 57. Amit M., Liu C., Mansour J. et al. Elective neck dissection versus observation in patients with head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer* 2021;127(23):4413–20. DOI: 10.1002/cncr.33773
 58. Staples M.P., Elwood M., Burton R.C. et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust* 2006;184(1):6–10. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00086.x
 59. Fukushima S., Masuguchi S., Igata T. et al. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2014;41(6):539–41. DOI: 10.1111/1346-8138.12508
 60. Forest V.I., Clark J.J., Veness M.J., Milross C. NIS3: a revised staging system for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with lymph node metastases: results of 2 Australian Cancer Centers. *Cancer* 2010;116(5):1298–304. DOI: 10.1002/cncr.24855
 61. Allen J.E., Stolle L.B. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(2):197–200. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.055
 62. Ahadiat O., Higgins S., Sutton A. et al. SLNB in cutaneous SCC: A review of the current state of literature and the direction for the future. *J Surg Oncol* 2017;116:344–50.
 63. Gore S.M., Shaw D., Martin R.C. et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;38(Suppl. 1):E884–9. DOI: 10.1002/hed.24120
 64. Navarrete-Dechent C., Veness M.J., Droppelmann N., Uribe P. Cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy. *G Ital Dermatol Venereol* 2018;153(3):403–18. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.05936-9
 65. Lubov J., Labbé M., Sioufi K. et al. Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;50(1):54. DOI: 10.1186/s40463-021-00529-7
 66. Durham A.B., Lowe L., Malloy K.M. et al. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma on the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(12):1171–6. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.1927
 67. Schmultz C.D. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous cell skin cancer, version 1.2022 *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(12):1382–94. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0059
 68. Haisma M.S., Plaat B.E.C., Bijl H.P. et al. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(4):722–30. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.06.010
 69. Yesensky J. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. 2023. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05108090>.

Вклад авторов

И.М. Гельфанд, М.Т. Исаева: написание текста статьи;
М.А. Кропотов: научное редактирование;
С.О. Подвязников: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование.

Authors' contribution

I.M. Gelfand, M.T. Isaeva: article writing;
M.A. Kropotov: scientific editing;
S.O. Podvyaznikov: review of publications on the topic of the article, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>
М.Т. Исаева / M.T. Isaeva: <https://orcid.org/0009-0009-7906-881X>
С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.12.2023. **Принята к публикации:** 17.01.2024.
Article submitted: 28.12.2023. **Accepted for publication:** 17.01.2024.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-124-129>

Из истории становления отделений медицинской службы по опухолям головы и шеи

П.В. Светицкий, Е.Г. Гончарова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Контакты: Павел Викторович Светицкий svetitskiy.p@gmail.com

В статье представлена история становления оториноларингологии, медицинской службы, связанной с опухолями головы и шеи, а также отделений головы и шеи. Показана необходимость лечения больных со злокачественными новообразованиями в специализированных онкологических учреждениях. Анализ данных литературы, выступлений врачей на различных научных конференциях и личный контакт со специалистами по опухолям головы и шеи России и стран – бывших республик СССР подтверждает необходимость существования отделений опухолей головы и шеи.

Ключевые слова: медицинская служба по опухолям головы и шеи, отология, опухоли головы и шеи, оториноларингология, отделения опухолей головы и шеи

Для цитирования: Светицкий П.В., Гончарова Е.Г. Из истории становления отделений медицинской службы по опухолям головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):124–9. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-124-129>

From the history of development of departments of medical service for head and neck tumors

P. V. Svetitsky, E. G. Goncharova

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Pavel Viktorovich Svetitsky svetitskiy.p@gmail.com

The article presents the history of development of otorhinolaryngology, a medical service associated with the head and neck tumors, as well as head and neck medical departments. The need for treatment of patients with malignant neoplasms in specialized oncological institutions is shown. Analysis of literature data, doctors' speeches at various scientific conferences and personal contact with specialists in the head and neck cancers from Russia and countries – former republics of the USSR confirms the need for existence of the head and neck tumor departments.

Keywords: medical service for head and neck tumors, otology, head and neck tumors, otorhinolaryngology, head and neck tumor departments

For citation: Svetitsky P.V., Goncharova E.G. From the history of development of departments of medical service for head and neck tumors. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):124–9. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-124-129>

Введение

Перед тем, как перейти к истории становления медицинской службы, связанной с опухолями головы и шеи, напомним топографию органов и структур этой области, что позволит оценить их особенности и возникающие в ходе лечения сложности.

В области головы и шеи находятся кожа, покрывающая голову и шею, орбита с веками, глазное яблоко, органы слуха (наружное и внутреннее ухо), нос,

а также полость рта, язык, гортань, глотка (носо-, рото- и гортаноглотка), височно-нижнечелюстные суставы, шейные отделы трахеи и пищевода, щитовидная, паращитовидные и слюнные железы, кровеносные и лимфатические сосуды названных органов и структур.

Термин «оториноларингология» происходит от греческих слов *otos* – ухо, *rhinos* – нос, *laryngos* – гортань и *logos* – учение. Сокращенно, по первым буквам

наименований основных разделов, оториноларингологию называют специальностью ЛОР, или ОРЛ.

Возникновение и развитие оториноларингологии

Возникновение и развитие оториноларингологии тесно связаны с историей медицины и базируются на обширных сведениях, накопленных человечеством в течение нескольких столетий. Так, первые сообщения о наличии верхнечелюстной пазухи принадлежат А. Vesalius (1514–1564), G. Falloppio (1523–1562) и П. Пааву из Лейдена (1616 г.). В середине XIX в. появилась работа N. Highmore (1613–1685), который впервые описал течение и лечение воспаления верхнечелюстной пазухи, названной в дальнейшем его именем [1].

Золотым веком медицины принято считать XIX в. В данный период произошли наиболее существенные изменения в мировоззрении медиков. Этому способствовали фундаментальные работы С. Bernard (1813–1878), определившие основные направления развития физиологии, исследования L. Pasteur (1822–1895) по бактериологии, создание R. Virchow (1821–1902) новой специальности в медицине — гистопатологии, концепция асептики и антисептики J. Lister (1827–1912), демонстрация в 1846 г. W.T.G. Morton (1819–1868) первой управляемой анестезии [2].

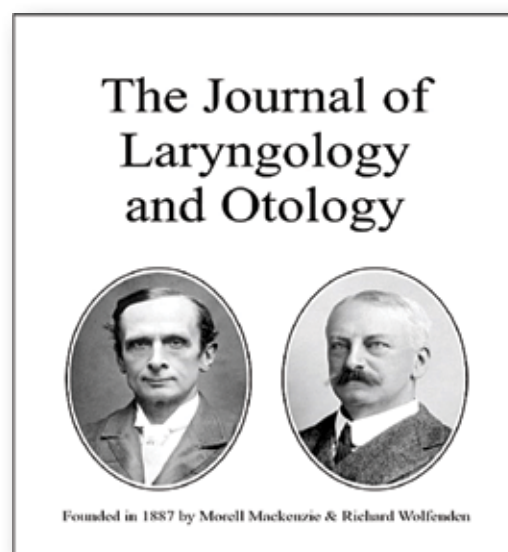
В этот же период зарождается новая медицинская специальность — отоларингология [3]. Большое значение в развитии этой дисциплины имело создание в 1858 г. первого ларингоскопа, попытки изготовления которого предпринимались более ста лет. Первым исследовал гортань испанец M. Garcia (1805–1906) — учитель пения, живший в Лондоне. С помощью зеркал он соорудил установку для осмотра гортани. Его технику для диагностики болезней гортани применил L. Turk из Вены. Профессор Будапештского университета физиолог J. Czermak (1828–1893), сделавший много приборов для ларингологии и офтальмологии, создал искусственное освещение, а также зеркало для осмотра гортани. Появился новый медицинский журнал «Ларингоскоп». Все это привело к формированию оториноларингологии как специальности.

Хирурги общего профиля не сразу приняли оториноларингологию как самостоятельную дисциплину. Ею заинтересовались лишь отдельные энтузиасты, одним из которых был M. Mackenzie (1837–1892). Он усовершенствовал гортанное зеркало, создал приборы для гортанной биопсии и достиг больших успехов в непрямой ларингоскопии [4]. M. Mackenzie основал первую в мире специализированную ларингологическую клинику. Он достиг высокого профессионализма в проведении ларингоскопии и манипуляций в гортани. M. Mackenzie мог с одной попытки удалить полипы гортани, что для того времени было верхом совершенства. В 1880 г. он первым применил анестезию гортани



M. Mackenzie (1837–1892)

M. Mackenzie (1837–1892)



Первый журнал, посвященный ЛОР-заболеваниям

The first journal dedicated to ENT diseases

с использованием раствора кокаина. Вклад M. Mackenzie в становление оториноларингологии огромен. Совместно со своим коллегой R. Wolfenden он создал первый журнал, посвященный патологии лор-органов, — “Laryngology and Otology”.

С именем M. Mackenzie связана нашумевшая в свое время история: врачебная ошибка, приведшая к смерти наследника императора Германии принца Фридриха III [5]. Перескажем ее кратко, чтобы показать, какие сложные взаимоотношения были в тот период между врачами различных специальностей.

По просьбе канцлера Германии Бисмарка M. Mackenzie был приглашен для осмотра принца Фридриха III — сына и наследника императора Вильгельма I. До этого он лечился у высокопрофессиональных ларингологов E. von Bergman (1836–1907) и M. Gerhardt

(1813–1902), которые подозревали у больного рак гортани. М. Mackenzie после осмотра принца и трижды проведенных ларингоскопий с биопсией этот диагноз отверг. Отметим, что биопсийный материал был осмотрен R. Virchow — знаменитым патологоанатомом, который установил диагноз «пахидермия гортани, подозрение на сифилис». Болезнь прогрессировала. В ходе очередного осмотра принца М. Mackenzie диагностировал рак гортани. Была предложена операция — удаление гортани, на которую не было получено согласия. Развился стеноз гортани, в связи с чем проведена трахеотомия. В послеоперационном периоде при смене трахеотомической трубки E. von Bergman, который проводил перевязку, не смог канюлировать трахеостому. Насильно вставленная трахеотомическая трубка образовала ложный ход. Это вызвало медиастинит и пневмонию, приведшие к летальному исходу.

Смерть принца Фридриха III получила международную огласку, возник конфликт между медиками Германии и Англии. Впоследствии ошибки врачей при постановке диагноза «рак» обусловили появление канцерофобии.

Представленные сведения, полученные из большого числа документов, связанных с болезнью и смертью Фридриха III, указывают на то, что отрицательный результат биопсии расценивался в то время как доказательство отсутствия опухоли, тем более что во всех случаях материал исследовал знаменитый патологоанатом R. Virchow. Скорее всего, он не ошибся. Видимо, ему была дана ткань, не пораженная злокачественной опухолью. Этот пример подтверждает положение, что диагноз должен основываться на совокупной оценке клинических и гистологических данных.

Ученик М. Mackenzie F. Semon (1849–1921) также внес большой вклад в развитие оториноларингологии. Он подробно изучил иннервацию гортани и разработал операции на ней. Оториноларингология была отделена от общей хирургии и представлялась на международных конгрессах как самостоятельная дисциплина [4].

Становление отологии в медицине проходило более медленно и с большими трудностями. К началу XIX в. она не представляла собой самостоятельную дисциплину. Это можно объяснить тем, что ведущим отиатром в то время считался D. Kurtis, который не имел медицинского образования, но обладал организаторскими способностями, благодаря чему добился авторитета. Он основал первую больницу для лечения больных гнойными отитами, что принесло хорошие результаты. D. Kurtis разработал методику промывания ушей свинцовой водой. В 1837 г. он был приглашен на заседание Лондонского медицинского общества для прочтения лекции по ушным заболеваниям, где проявил полную медицинскую неграмотность. Его доклад оставил удручающее впечатление. На этой лекции присутствовал врач J. Toinbi (1815–1866). Под негативным впечатле-

нием от выступления докладчика он во всеуслышание заявил, что займется данной дисциплиной, чтобы «вырвать» ее из рук невежды и авантюриста.

Благодаря аналитическому уму и большой работоспособности J. Toinbi достиг больших успехов. Он создал труды по анатомии, диагностике и лечению наружного и среднего уха. Следует отметить, что, прежде чем использовать разработанную методику в лечении больных, J. Toinbi апробировал ее на себе. Во время одного из таких экспериментов он погиб [4].

Учеником и помощником J. Toinbi был J. Hinton (1822–1875), который впервые в 1868 г. с успехом осуществил мастоидэктомию. Он разработал методы консервативного лечения ларингитов и отитов. Современником J. Toinbi был V. Vaild (1815–1876) — авторитетный в то время ларинголог. Он разработал новые операции на сосцевидном отростке, усовершенствовал методики миринготомии и катетеризации слуховых труб [5]. Предложенный им хирургический метод лечения гнойного мастоидита (Вильдовский разрез) используется и сегодня. Он основал первую больницу для лечения болезней уха и глаз.

В те же годы A. Aerkli (1805–1869) усовершенствовал операции на ухе и гортани. Он создал искусственную барабанную перепонку. Его первые работы по проблемам мирингопластики были опубликованы в 1848 г. в журнале «Lancet». D. Aerkli пришел к выводу о целесообразности объединения исследований в области патологии гортани, уха и носа в единое научное направление. В 1845 г. он организовал первое учреждение по изучению болезней уха, горла и носа, которое существует в Англии до настоящего времени.

Одним из основоположников отиатрии был австрийский врач A. Politzer (1835–1920). Он окончил



A. Politzer (1835–1920)

A. Politzer (1835–1920)

*G.W. Crile (1864–1943)**G.W. Crile (1864–1943)*

Йенский университет. В 1861 г. по его инициативе в Венском университете был введен курс отиатрии. В 1870 г. А. Politzer стал первым в мире профессором отиатрии. В 1873 г. он организовал в Вене специальную ушную клинику, которой руководил до конца своей жизни. Его основные работы были посвящены лечению холестеатомы, хронического катара среднего уха, отосклероза и др. А. Politzer разработал ряд внутриушных операций на слуховых косточках, а также предложил метод продувания ушей («политцеровское продувание») [6]. Он является автором уникального руководства по ушным болезням (1878) и первого труда по истории отоларингологии. А. Politzer создал школу отиатров. Этот врач пользовался большим авторитетом: он был изображен на австрийской почтовой марке 1985 г.

Также необходимо отметить огромный вклад, который внес в лечение больных с опухолями головы и шеи американец чилийского происхождения G.W. Crile (1864–1943). Он предложил и описал более 100 хирургических вмешательств в объеме радикальной шейной лимфодиссекции. Наибольшую популярность получило описанное им в 1906 г. одностороннее удаление лимфатических узлов шеи вместе с окружающей клетчаткой, кивательной мышцей, яремной веной, наружной сонной артерией, добавочным и подъязычным нервами, нижним полюсом околоушной слюнной железы и нижнечелюстной веткой лицевого нерва. Впоследствии эту операцию в ряде клиник стали называть его именем — операцией Крайля. Данный термин получил широкое распространение как в России, так и в странах — бывших республиках Советского Союза.

Развитие оториноларингологии в России

В России заболеваниями головы и шеи занимались талантливые врачи. Н.В. Склифосовский (1836–1904), врач-хирург, военный врач, доктор медицины, директор Императорского клинического института первым в мире провел половинную резекцию гортани. Большой вклад в развитие хирургии и оториноларингологии внес ученый и хирург Н.И. Пирогов (1810–1881). Он установил топографо-анатомические соотношения околоносовых пазух, подробно описал топографию скопления лимфоидной ткани в верхних дыхательных путях — кольцо Пирогова — Вальдейера. В книге Н.И. Пирогова «Начало общей военно-полевой хирургии» представлены советы по предупреждению стеноза трахеи и проведению трахеотомии. Полное удаление гортани — ларингэктомию — первым в России в 1875 г. провел хирург, доктор медицины, член военно-медицинского комитета П.Я. Мульгановский (1839–1897). Затем такую операцию в 1877 г. выполнил В.С. Косинский, в 1877 г. и 1892 г. — М.А. Васильев.

Значимый вклад в развитие оториноларингологии внесли также основатели крупных отечественных клиник С.П. Боткин (1832–1889) и Г.А. Захарьин (1829–1897). Они придавали большое значение новым отраслям медицины и внедряли их в практику здравоохранения. Их ученик Н.П. Симановский (1854–1922) расширил хирургическую активность при заболеваниях уха и гортани и был признан основоположником отечественной оториноларингологии [7]. Можно назвать много врачей, популяризовавших новые медицинские дисциплины. Однако связанная с онкологией медицина стала внедряться в отечественную практику только в послевоенные годы прошлого столетия. Данная проблема была затронута в наших статьях, опубликованных ранее [8]. Хотя появился новый интересный материал, который мы включили в эту работу.

Одними из первых врачей, которые стали оперировать пациентов с онкологическими заболеваниями ЛОР-органов и обучать специалистов по ЛОР-онкологии, были заведующий кафедрой ЛОР-болезней Центрального института усовершенствования врачей (ныне — Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России) профессор И.И. Потапов [6] и его ученик В.С. Погосов [1].

Профессор, заслуженный деятель науки РСФСР И.И. Потапов внес большой вклад в развитие фониатрии, а также в разработку теоретических основ лечения профессиональных заболеваний гортани. Он внедрил новые методы исследования голосовой функции.

Профессор В.С. Погосов был выдающимся хирургом. Врачей, находившихся у него на вебинаре и приезжающих практически из всех республик Советского Союза, поражала разработанная им техника хирургических



И.И. Потапов (1904–1979)

I.I. Potapov (1904–1979)



В.С. Погосов (1928–2001)

V.S. Pogosov (1928–2001)

вмешательств при онкологических заболеваниях лор-органов.

Отделения опухолей головы и шеи в СССР

Расширение объема операций у больных с опухолями головы и шеи легло в основу создания в будущем отделений опухолей головы и шеи. Первое такое отделение было организовано в 1965 г. в Москве в Онкологическом научном центре (ныне — Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России), куда стали поступать пациенты с данной патологией. Его возглавил профессор А.И. Пачес). В ходе наших встреч, проходивших на общесоюзных конференциях, и при личных контактах он рассказывал о том, как сложно было создать такое отделение.

В начале 60-х годов XX в. директор центра академик Академии медицинских наук СССР Н.Н. Блохин предложил А.И. Пачесу создать в СССР отделение опухолей головы и шеи. Велись обсуждения, где ее лучше организовать, в какой республике, где она бы легче и быстрее была принята и продемонстрировала свою необходимость. Как было сказано выше, уже существовали отделения по лор- и стоматологическим заболеваниям,

в которых занимались лечением онкологических больных. Были запрошены министерства здравоохранения всех республик. Положительный ответ дал Минздрав Таджикской ССР.

Профессору А.И. Пачесу объяснили, почему выбор пал именно на него. Учитывались не только его профессионализм и организаторские способности, но и то, что он жил до Москвы в Средней Азии, имел контакты с местными жителями. Именно оттуда А.И. Пачес был призван на воинскую службу в годы Великой Отечественной войны. Александр Ильич дал положительный ответ. В 1964 г. под его руководством в Душанбе было создано отделение опухолей головы и шеи. Результаты работы А.И. Пачеса получили высокую оценку как у руководства республики, так и у коллег и пациентов. Была продемонстрирована целесообразность создания данного отделения. А.И. Пачес занимался подготовкой специалистов широкого профиля, которые могли одновременно курировать пациентов с онкологическими заболеваниями органов зрения, ротовой полости и челюстно-лицевой области, а также области шеи. Проработав в нем несколько лет и подготовив себе замену, профессор вернулся в Москву, а созданное им в Душанбе отделение функционирует по сей день [8].

В дальнейшем по предложению академика Н.Н. Блохина было решено создать аналогичные отделения сначала в Москве, а затем во всех республиках СССР. С учетом эффективности и востребованности таких отделений в Онкологическом научном центре организовали второе отделение опухолей головы и шеи, которое возглавил д.м.н., профессор, врач-онколог, ученый в области хирургии и онкологии и педагог, лауреат Государственной премии СССР, заслуженный деятель науки и техники РСФСР, коллега А.И. Пачеса Г.В. Фалилеев.

Впоследствии практически во всех столицах союзных республик СССР, а затем и в крупных городах были организованы отделения опухолей головы и шеи, которые функционируют по сей день. Время показало целесообразность их создания.

Как решались вопросы организации помощи больным с опухолями головы и шеи за рубежом в 50–60-е годы XX в., было известно мало из-за практического отсутствия контактов и скудности печатной информации. И только в начале 70-х годов, когда начали налаживаться тесные дружественные контакты с сотрудниками отделений опухолей головы и шеи стран Варшавского договора, ситуация прояснилась. В Онкологическом научном центре, в клиниках, возглавляемых профессорами А.И. Пачесом и Г.В. Фалилеевым, регулярно проходили совещания по наиболее важным проблемам, связанным с данной патологией. К работе привлекались практически все руководители отделений опухолей головы и шеи Советского Союза, которые встречали иностранных гостей и курировали их во время проведения конференций. Следует отметить, что



А.И. Пачес (1925–2014)

A.I. Paches (1925–2014)



Г.В. Фалилеев (1917–1989)

G.V. Falileyev (1917–1989)

зарубежные коллеги высоко оценивали данные встречи. Информация по диагностике и лечению больных с опухолями головы и шеи, которой обменивались специалисты СССР и зарубежных стран, была очень полезна. К сожалению, в настоящее время контакты с коллегами из других стран частично прекратились. Но есть надежда, что они возобновятся. Время покажет.

Заключение

Анализ данных литературы, выступлений врачей на различных научных конференциях и личный контакт со специалистами по опухолям головы и шеи России и стран — бывших республик СССР подтверждает необходимость существования отделений опухолей головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Куницкий В.С. Избранные лекции по оториноларингологии: учеб. пособие. 2-е изд. Витебск, 2010. Kunitsky V.S. Selected lectures on otorhinolaryngology: textbook. stipend. 2nd edn. Vitebsk, 2010. (In Russ.).
2. Мультановский М.П. История медицины: учебник. М.: Медицина, 1967. Multanovsky M.P. History of medicine: textbook. Moscow: Medicine, 1967.
3. Поляков А.П., Сугаипов А.Л., Алексеев Б.Я. и др. Эндоларингеальная резекция гортани при ранних стадиях рака гортани с предоперационной фотодинамической диагностикой. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2017;6(5):81–6. Polyakov A.P., Sugaipov A.L., Alekseev B.Ya. et al. Endolaryngeal resection of the larynx in the early stages of laryngeal cancer with pre-operative photodynamic diagnosis. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Magazine 2017;6(5):81–6. (In Russ.).
4. Бабиак В.И., Тулкин В.Н. К истории оториноларингологии. СПб., 2009. Babiyak V.I., Tulkin V.N. On the history of otorhinolaryngology. St. Petersburg, 2009. (In Russ.).
5. Карпов Н.А. Из истории диагностики рака гортани. Журнал ушных, носовых и горловых болезней 1978;(1):81–2. Karpov N.A. From the history of laryngeal cancer diagnosis. Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej = Journal of Ear, Nose and Throat Diseases 1978;(1):81–2. (In Russ.).
6. Артюшкин С.А., Пашинян А.Н., Бабиак В.И. К 100-летию объединения кафедры оториноларингологии Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 1914–2014. Исторические заметки. СПб., 2014. Artyushkin S.A., Pashinyan A.N., Babiyak V.I. On the 100th anniversary of the unification of the Department of Otorhinolaryngology of the I.I. Mechnikov Northwestern Medical University. 1914–2014. Historical notes. St. Petersburg, 2014. (In Russ.).
7. Гюсан А.О. Избранные клинические лекции по оториноларингологии. М.: Медицинская книга, 2014. Gyusan A.O. Selected clinical lectures on otorhinolaryngology. Moscow: Medical Book, 2014. (In Russ.).
8. Сидоренко Ю.С., Светицкий П.В. Опухоли головы и шеи: Из истории становления медицинской службы. Российский онкологический журнал 2011;16(4):43–5. Sidorenko Yu.S., Svetitsky P.V. Tumors of the head and neck: From the history of the formation of the medical service. Rossijskij onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology 2011;16(4):43–5. (In Russ.).

Вклад авторов

П.В. Светицкий: написание текста статьи, сбор данных, обзор литературы по теме статьи;
Е.Г. Гончарова: сбор данных, редактирование.

Authors' contribution

P.V. Svetitsky: article writing, collecting data, reviewing the literature on the topic of the article;
E.G. Goncharova: collecting data, editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.11.2023. Принята к публикации: 16.12.2023.

Article submitted: 14.11.2023. Accepted for publication: 16.12.2023.

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.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как доп. файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,

- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены 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 подрисунковой 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.

3 – 7 ИЮЛЯ 2024 ГОДА Х ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2024»

Убежден, что Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» будет способствовать обмену опытом и технологиями среди специалистов из России и зарубежных стран, станет стимулом для будущего прорыва в лечении злокачественных новообразований*.



*Михаил Альбертович Мурашко,
Министр здравоохранения
Российской Федерации*

**Обращение к участникам
IX Петербургского международного
онкологического форума «Белые ночи 2023»*

FORUM-ONCO.RU | EVENT@FORUM-ONCO.RU
ТЕЛ.: +7 (812) 439-95-82



Ж У Р Н А Л Ы


ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ


**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ


САРКОМЫ
костей, мягких тканей
и опухоли кожи


**РУССКИЙ
ЖУРНАЛ
ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬНО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ


**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ


**УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ**
Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://jmm.abvpress.ru/jmm>


**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ


**ОПУХОЛИ
ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ


НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ


**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ
В ОНКОЛОГИИ**
THE SUPPORTIVE
THERAPY
IN ONCOLOGY

**Хирургия
и ОНКОЛОГИЯ**

**ОНКО
КЛИНИЦИСТ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
MD-ONCO

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

**СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ**


**ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ


**Акушерство
и гинекология**
сегодня
www.abvpress.ru


**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ
ИЗДАНИЕ

**Московская
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**

