

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

Scopus

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Молекулярно-генетический портрет
рака слюнных желез: поиск новых мишеней
для таргетной терапии*

*Использование ревааскуляризованных
костных лоскутов для реконструкции
нижней челюсти при сегментарной
резекции с экзартикуляцией*

*Применение камрелизумаба в лечении
назофарингеальной карциномы*

4
2024

ТОМ 14 / vol. 14

HEAD
and NECK
TUMORS

ТОМ 14 № 4 2024

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

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, член-корреспондент РАЕ, заслуженный деятель науки и образования, 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

Адрес редакции:

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

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

Редактор И.В. Пучкова

Корректор Р.В. Журавлева

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка О.В. Гончарук

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

Руководитель проекта

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

4 ТОМ 14
'24

ISSN 2222-1468 (Print)

ISSN 2411-4634 (Online)

Опухоли головы и шеи.

2024. Том 14. № 4. 1–92.

© 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)

Чойзинов Евгений Лхамцыренович, 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», академик общественной организации «Международная академия наук высшей школы»

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

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

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

Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, 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)

Выхлянов 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)

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)

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

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

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

Кочурова Екатерина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии им. Н.Н. Бажанова Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России (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)

Кутукова 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)

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., д.ю.н., профессор, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы РФ, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), председатель Тамбовского отделения Российского общества клинической онкологии, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Тамбов, Москва, 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, д.м.н., доцент, заведующая хирургическим отделением опухолей головы и шеи, научный сотрудник отделения торакальной онкологии 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, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Азизян Рубен Ильич, д.м.н., профессор, академик 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)

Алиева Севил Багатуровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологии 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)

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)

Пушелу 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)

Унгвадзе 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 отделения абдоминальной онкологии № 4 (эндокринной хирургии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли головы и шеи» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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 дополнительный 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 подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, опухоли головы и шеи (ОГШ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилию 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. информация на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу info@hnonco.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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, Corresponding member of the Russian Academy of Natural History, Honored Scientist and Educator, 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. 14
'24

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

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

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

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

Editor I.V. Puchkova
Proofreader R.V. Zhuravleva
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

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

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

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

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2024. Vol. 14. No. 4. 1–92.

© Design, layout PH "ABV-Press",
2024

Pressa Rossii catalogue index: 82408.

Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104,
Russia, Moscow region, Podolsk,
st. Sverdllova, 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, Eugeny 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, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)
Aleshin, Vladimir A., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Neurooncology 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)
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)
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)
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)
Zaitsev, Anton M., PhD, Head of Neurooncology Department of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Ivanov, Sergei Yu., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian Stomatological Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Moscow, Russia)
Kozhanov, Leonid G., MD, PhD, Professor, Member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, member of the Problem Committee for Head and Neck Tumors Study of the Scientific Council on the Malignancy of Medical Sciences and the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Highest Qualification Category, Oncologist of Moscow City Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Moscow, Russia)
Kochurova, Ekaterina V., MD, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery named after N.N. Bazhanov of the Institute of Dentistry named after E.V. Borovsky, I.M. Sechenov University, Ministry of Health of Russia (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 Radiological Centre 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)
Kutukova, Svetlana I., 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)
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 and IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

Ognerubov, Nikolai A., MD, Doctor in Law, Professor, Academic 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, 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 (Tambov, Moscow, Russia)

Poliaikov, Andrey P., MD, PhD, Head of the Department of Microsurgery of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre 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)

Radzhabova, Zamira A.-G., MD, PhD, Associate Professor, Chief of Head and Neck Surgery Department, Researcher at the Department of Thoracic Oncology of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Reshetov, Igor V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Clinical and Education Center of Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Scientific Consultant, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre 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, Senior Researcher 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

Azizyan, Ruben I., MD, PhD, Professor, Academic 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)

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)

Bolotin, Mikhail V., 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)

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 Department of Abdominal Oncology No. 4 (Endocrine Surgery) 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

А.В. Игнатова, Ю.В. Алымов, И.С. Романов

Молекулярно-генетический портрет рака слюнных желез: поиск новых мишеней для таргетной терапии 10

М.А. Кропотов, О.А. Саприна, В.З. Доброхотова, А.Д. Штурма

Использование ревааскуляризованных костных аутотрансплантатов для реконструкции нижней челюсти при сегментарной резекции с экзартикуляцией в онкологической практике 24

Т.Р. Андреев, М.А. Кропотов, Р.И. Азизян, А.М. Мудунов, В.З. Доброхотова

Опухоли орбиты и параорбитальной зоны: 20-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина 33

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова, А.Ю. Шуринов, В.В. Крылов

Ленватиниб в лечении прогрессирующего радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы: что нового? 42

Ю.В. Алымов, А.М. Мудунов, И.С. Романов, Б.Г. Пхешхова

Применение камрелизумаба в лечении назофарингеальной карциномы 51

А.С. Дикарев, С.А. Вартамян, А.А. Мартиросян

Современные подходы к ведению пациентов с краниофациальными опухолями (обзор литературы) 55

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.К. Плугарь, Н.В. Северская, П.А. Исаев, Ю.А. Панасейкин, В.В. Польшкин, Л.Н. Ватина,

Т.А. Агабабян, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Селперкатиниб – новая опция прецизионного подхода к лечению медуллярного рака щитовидной железы 77

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.В. Трубин, К.А. Кретова, Д.В. Морозов, С.П. Шевченко

Хондросаркома гортани (клинический случай) 86

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

A.V. Ignatova, Yu.V. Alymov, I.S. Romanov

Molecular profile of salivary gland tumors: discovering new targets for therapy. 10

M.A. Kropotov, O.A. Saprina, V.Z. Dobrokhotova, A.D. Shturma

Temporomandibular joint's and mandible reconstruction after segmental mandibulectomy in oncological practice 24

T.R. Andreev, M.A. Kropotov, R.I. Azizyan, A.M. Mudunov, V.Z. Dobrokhotova

Tumors of the orbit and periorbital region: 20-year experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology 33

REVIEW REPORT

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova, A.Yu. Shurinov, V.V. Krylov

Lenvatinib in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: what's new? 42

Yu.V. Alymov, A.M. Mudunov, I.S. Romanov, B.G. Pkheshkhova

Use of camrelizumab in treatment of nasopharyngeal carcinoma 51

A.S. Dikarev, S.A. Vartanyan, A.A. Martirosyan

Modern approaches for management patients with craniofacial tumors (literature review) 55

ORIGINAL REPORT

A.K. Plugar, N.V. Severskaya, P.A. Isaev, Yu.A. Panaseykin, V.V. Polkin L.N. Vatina, T.A. Agababyan, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

Selpercatinib – a new option for a precision approach to the treatment of medullary thyroid cancer 77

CLINICAL CASE

D.V. Trubin, K.A. Kretova, D.V. Morozov, S.P. Shevchenko

Laryngeal chondrosarcoma (clinical case) 86

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-10-23>

Молекулярно-генетический портрет рака слюнных желез: поиск новых мишеней для таргетной терапии

А. В. Игнатова^{1,2}, Ю. В. Алымов¹, И. С. Романов^{1,3}¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1**Контакты:** Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

Введение. С учетом разнообразия морфологических подтипов и слабого клинического эффекта стандартной терапии комплексное геномное профилирование рака слюнных желез становится частью стратегии лечения пациентов с резистентностью к химиотерапии. Опухоли слюнных желез насчитывают более 20 гистологических типов, различающихся биологическими характеристиками, ответом на терапию и прогнозом. Поиск специфических терапевтически значимых маркеров и мутаций для различных гистологических типов опухолей слюнных желез позволит разработать диагностический алгоритм и улучшить результаты лечения.

Цель исследования – поиск терапевтически значимых молекулярно-генетических мишеней и иммуногистохимических маркеров при различных гистологических типах злокачественных новообразований слюнных желез.

Материалы и методы. В работе проанализированы данные 280 пациентов с нерезектабельным рецидивным и метастатическим раком слюнных желез с целью определения основных характерных терапевтически значимых ИГХ-маркеров (экспрессия рецепторов андрогена (AR), эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), эпидермального фактора роста (EGFR), программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) (combined positive score (CPS) – отношение количества клеток с экспрессией PD-L1 в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100), CD117, эстрогена (ER), прогестерона (PR), рап-TRK) и молекулярно-генетических мишеней (альтерации генов *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *KIT*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *SMO*, *AR*, *HRAS*, *PIK3CA*, *PDGFRA*, *NTRK1-3*) в зависимости от гистологического типа опухоли.

Результаты. На основании полученных данных по сравнению с результатами предыдущих исследований выявлено большее разнообразие терапевтически значимых мутаций, слияний и иммуногистохимических маркеров при различных гистологических типах опухолей. Повышенная экспрессия AR обнаружена не только при протоковой карциноме, но и при карциноме в плеоморфной аденоме, аденокарциноме без дополнительных уточнений, миоэпителиальной, мукоэпидермоидной, аденокистозной, ацинарноклеточной и полиморфной аденокарциномах. Слияния генов *ETV6-NTRK3* помимо секреторной карциномы выявлены при мукоэпидермоидной и протоковой карциномах. Мутации и слияния в гене *RET* обнаружены при протоковой и мукоэпидермоидной карциномах, а также при аденокарциноме без дополнительных уточнений.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют расширить группу пациентов, которым показано молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое тестирование с целью индивидуализации терапии.

Ключевые слова: молекулярно-генетическое исследование, злокачественное новообразование слюнных желез, рецептор андрогена, рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа, рецептор эпидермального фактора роста, рецептор программируемой клеточной гибели, CPS, CD117, рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, рап-TRK, *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *KIT*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *SMO*, *AR*, *HRAS*, *PIK3CA*, *PDGFRA*, *NTRK1-3*, секвенирование нового поколения, иммуногистохимическое исследование, таргетная терапия

Для цитирования: Игнатова А. В., Алымов Ю. В., Романов И. С. Молекулярно-генетический портрет рака слюнных желез: поиск новых мишеней для таргетной терапии. Опухоли головы и шеи 2024;14(4):10–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-10-23>

Molecular profile of salivary gland tumors: discovering new targets for therapy

A. V. Ignatova^{1,2}, Yu. V. Alymov¹, I. S. Romanov^{1,3}

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

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Anastasia Valeryevna Ignatova annasurge@gmail.com

Introduction. Due to variety of morphological subtypes and poor clinical response, comprehensive molecular profiling for salivary gland cancers become a part of treatment strategy for chemotherapy-resistant cases. Tumors of the salivary glands include more than 20 histological types distinguished by their biological characteristics, response to therapy, and prognosis. The search for specific therapeutically significant markers and mutations for various histological types of salivary gland tumors may allow the development of a diagnostic algorithm and improve patient treatment results.

Aim. To search for therapeutically significant molecular and genetic targets and immunohistochemical markers in various histological types of malignant salivary gland tumors.

Materials and methods. We analyzed data on 280 patients with unresectable recurrent and metastatic salivary gland cancer to identify the main characteristic therapeutically significant immunohistochemical (androgen receptor (AR), epidermal growth factor receptor type 2 (HER2neu), epidermal growth factor receptor (EGFR), programmed cell death receptor 1 (PD-L1) (CPS), CD117, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), pan-TRK) and molecular genetic targets (*ALK, BRAF, ERBB2, KIT, MET, RET, ROS1, SMO, AR, HRAS, PIK3CA, PDGFRA, NTRK1-3*) depending on the histological subtype of the tumor.

Results. Based on the results obtained, in comparison with previous studies, a greater diversity of therapeutically significant mutations, fusions and immunohistochemical markers was revealed for various histological types of tumors. Interestingly, increased expression of AR was detected not only in salivary duct carcinoma, but also in carcinoma ex pleomorphic adenoma, adenocarcinoma not otherwise specified, myoepithelial, mucoepidermoid, adenoid cystic, acinic cell, polymorphous adenocarcinomas. *ETV6-NTRK3* gene fusions in addition to secretory carcinoma were detected in mucoepidermoid and salivary duct carcinomas. Mutations and fusions in the *RET* gene have been identified in ductal and mucoepidermoid carcinomas, as well as adenocarcinoma not otherwise specified.

Conclusion. The results of the study allow to expand the group of patients for molecular genetic and IHC testing in order to individualize therapy.

Keywords: molecular profiling, salivary gland cancer, androgen receptor, epidermal growth factor receptor type 2, epidermal growth factor receptor, programmed cell death receptor, CPS, CD117, estrogen receptor, progesterone receptor, pan-TRK, *ALK, BRAF, ERBB2, KIT, MET, RET, ROS1, SMO, AR, HRAS, PIK3CA, PDGFRA, NTRK1-3*, new-generation sequencing, immunohistochemical examination, targeted therapy

For citation: Ignatova A.V., Alymov Yu.V., Romanov I.S. Molecular profile of salivary gland tumors: discovering new targets for therapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):10–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-10-23>

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) слюнных желез (СЖ) относятся к редким опухолям и составляют менее 5 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно регистрируется более 50 тыс. новых случаев ЗНО СЖ; в 2020 г. заболеваемость и смертность составили 0,59 и 0,23 случая на 100 тыс. населения соответственно [1].

Опухоли СЖ включают множество различных морфологических типов. Более того, совершенствование методов диагностики и молекулярно-биологического тестирования способствует выявлению новых подтипов известных заболеваний, что приводит к необходимости постоянного обновления классификации. В 2022 г. вышло 5-е издание классификации опухолей СЖ ВОЗ, где было много изменений. В нее вошли 39 патологий СЖ, которые разделены на 4 категории: неопухольевые эпителиальные поражения, злокачественные, доброкачественные эпителиальные и мезенхимальные опухоли СЖ [2].

Согласно классификации опухолей СЖ ВОЗ 5-го издания в настоящее время выделяют следующие гистологические подтипы рака СЖ:

- мукоэпидермоидную карциному (МЭК);
- аденокистозную карциному (АКК);
- ацинарно-клеточную карциному (АцКК);
- протоковую карциному (ПК);
- полиморфную аденокарциному (классический и крибриформный подтипы);
- эпителиально-миоэпителиальную карциному;
- гиалинизирующую светлоклеточную карциному;
- базальноклеточную аденокарциному;
- сальную аденокарциному (аденокарциному СЖ);
- секреторную карциному (mammary analogue secretory carcinoma, MASC);
- микросекреторную аденокарциному;
- внутрипротоковую карциному (карциному вставочных протоков и апокриновый подтип);
- аденокарциному без дополнительных уточнений (БДУ);
- миоэпителиальную карциному;

- муцинозную аденокарциному (папиллярный, коллоидный, перстневидный и смешанный подтипы);
- склерозирующую микрокистозную аденокарциному;
- карциному из плеоморфной аденомы;
- карциносаркому;
- плоскоклеточный рак;
- лимфоэпителиальную карциному;
- сиалобластому;
- рак СЖ БДУ (низкодифференцированную и онкоцитарную карциному) [2, 3].

Наиболее важными изменениями в новой классификации являются: 1) интерпретация данных цитологических исследований в соответствии с Миланской классификацией цитологической патологии СЖ [4] (табл. 1); 2) использование данных молекулярно-генетического исследования для определения новых подтипов опухолей; 3) определение степени дифференцировки опухолей, которая влияет на прогноз [3].

Таблица 1. Диагностические категории согласно Миланской классификации цитологической патологии слюнных желез в соответствии с риском развития злокачественных новообразований (ЗНО), %

Table 1. Diagnostic categories per the Milan System for reporting salivary gland cytopathology in accordance with the risk of malignancy development, %

Диагностическая категория Diagnostic category	Риск развития ЗНО Risk of malignancy
Недиагностическая категория I или неудовлетворительный материал Non-diagnostic category I or unsatisfactory material	25
Категория II – неопухольный процесс Category II – non-neoplastic	10
Категория III – атипия неопределенного значения Category III – atypia of undetermined significance	20
Категория IV – новообразование Category IV – neoplasm	
IVA – доброкачественное новообразование IVA – benign neoplasm	<5
IVB – новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом IVB – neoplasm of uncertain malignant potential	35
Категория V – подозрение на ЗНО Category V – suspicious of malignancy	60
Категория VI – ЗНО Category VI – malignant	90

Многие типы ЗНО СЖ (например, МЭК, АцКК, аденокистозная, секреторная, гиалинизирующая

светлоклеточная карциномы, полиморфная, муцинозная и микросекреторная аденокарциномы) определяются в зависимости от наличия изменений в геноме, таких как слияние генов и мутации, специфичные для конкретного типа опухоли (табл. 2).

В большинстве исследований, посвященных лекарственному лечению ЗНО СЖ, выделяют 2 группы этих опухолей: АКК и остальные виды рака СЖ. При АКК применяют цитотоксическую химиотерапию и таргетную терапию, а при других гистологических типах – таргетную терапию, химио-, гормоно- и иммунотерапию [8, 9–11].

В настоящее время нет четкого понимания, какой из терапевтических подходов является наилучшим, поскольку вследствие редкости патологии и гетерогенности морфологических типов рака СЖ рандомизированные клинические исследования, посвященные оценке результатов лечения этого заболевания, не выполнялись. Согласно проведенным ранее исследованиям химиотерапия обеспечивает низкий уровень ответа при АКК (5–22 %), в то время как при других гистологических типах ЗНО СЖ частота ответа колеблется от 30 до 40 %. Данные о влиянии химиотерапии на общую выживаемость (ОВ) отсутствуют, но описано ее потенциальное воздействие на качество жизни пациентов [12].

Аденокистозная карцинома представлена миоэпителиальными и эпителиальными клетками с перестройками в генах *MYB/MYBL1*, *L1-NFIB*, которые встречаются почти в 65 % случаев. Частота развития отдаленных метастазов после радикального лечения колеблется от 40 до 50 %, примерно в 15 % случаев заболевание протекает агрессивно. В настоящее время не существует стандартной терапии для пациентов с метастатическим течением болезни, а химиотерапия, антиангиогенные препараты и ингибиторы контрольных точек имеют ограниченную эффективность. Следует отметить, что, несмотря на различное клиническое течение рака СЖ, обусловленное гистологическими типами опухолей, схемы лечения однотипны [8].

Агрессивность АКК обусловлена молекулярно-генетическим профилем опухоли, в частности мутациями в гене *NOTCH1*. По данным R. Ferrarotto и соавт., мутации в этом гене выявляют примерно у 15 % пациентов со специфическим фенотипом опухоли с солидным компонентом и метастазами в кости и печень [13]. Также считается, что мутации в гене *NOTCH1* ассоциированы с худшим прогнозом [14]. По данным консенсусной кластеризации, проведенной в ходе протеогеномных исследований, выявлены 2 подтипа АКК: АКК-I (37 % случаев) и АКК-II (63 % случаев). При АКК-I наблюдаются выраженная активация *MYC*, генов-мишеней *MYC* и сплайсинга матричной РНК, увеличение числа мутаций, активирующих *NOTCH1*, и значительно худший прогноз. Для АКК-II характерны

Таблица 2. Гистологические типы злокачественных опухолей слюнных желез и их молекулярно-генетическая характеристика [3, 5–7]

Table 2. Histological types of malignant tumors of the salivary glands and their molecular and genetic characteristic [3, 5–7]

Гистологический тип Histological type	Характеристика Characteristic	Иммуногисто- химический маркер-аналог Immunohistochemical marker
Мукоэпидермоидная карцинома (8430/3) Mucoidermoid carcinoma (8430/3)	<i>CRTC1-MAML2</i> -перестройка (40–90 % случаев). <i>CRTC1-MAML2</i> rearrangement (40–90 % of cases). <i>CRTC3-MAML2</i> -перестройка (6 % случаев). <i>CDKN2A</i> -делеция (25 % случаев). <i>CRTC3-MAML2</i> rearrangement (6 % of cases). <i>CDKN2A</i> deletion (25 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	Areg
Аденокистозная карцинома (8200/3) Adenoid cystic carcinoma (8430/3)	<i>MYB</i> -перестройка/активация/амплификация (~80 % случаев). <i>MYBL1</i> -перестройка/активация/амплификация (~10 % случаев). <i>MYB</i> rearrangement/activation/amplification (~80 % of cases). <i>MYBL1</i> rearrangement/activation. <i>NOTCH</i> -мутации (14 % случаев). <i>NOTCH</i> mutations (14 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	Myb NICD
Ацинарно-клеточная карцинома (8550/3) Acinar cell carcinoma (8430/3)	<i>NR4A3</i> -перестройка/активация (85 % случаев). <i>MSANTD3</i> -перестройка/амплификация (4 % случаев) <i>NR4A3</i> rearrangement/activation (85 % of cases). <i>MSANTD3</i> rearrangement/amplification (4 % of cases)	NR4A3
Полиморфная аденокар- цинома (8525/3) Polymorphic adenocarcinoma (8525/3) классический подтип classic subtype крибриформный подтип cribriform subtype	<i>PRKD1</i> -мутации (73 % случаев). <i>PRKD1</i> mutations (73 % of cases). <i>PRKD1</i> -перестройки (38 % случаев). <i>PRKD2</i> -перестройки (14 % случаев). <i>PRKD3</i> -перестройки (19 % случаев). <i>PRKD1</i> mutations (73 % of cases). <i>PRKD1</i> mutations (38 % of cases). <i>PRKD2</i> mutations (14 % of cases). <i>PRKD3</i> mutations (19 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	—
Эпителиально-миоэпите- лиальная карцинома (8562/3) Epithelial myoepithelial carcinoma (8562/3)	<i>HRAS</i> -мутации (78 % случаев) <i>HRAS</i> mutations (78 % of cases)	—
Гиалинизирующая светлоклеточная карци- нома (8310/3) Hyalinizing clear cell carcinoma (8310/3)	<i>EWSR1-ATF1</i> -перестройка (93 % случаев). <i>EWSR1-CREM</i> -перестройка (<5 % случаев). <i>EWSR1-ATF1</i> rearrangements (93 % of cases). <i>EWSR1-CREM</i> rearrangements (<5 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	—
Базальноклеточная аденокарцинома (8147/3) Basal cell adenocarcinoma (8147/3)	<i>CYLD</i> -мутации (29 % случаев). <i>CYLD</i> mutations (29 % of cases). <i>CTNNB1</i> -перестройка <i>CTNNB1</i> rearrangement	β-катенин, LEF-1 β-catenin, LEF-1
Сальная аденокарцинома (8410/3) Sebaceous adenocarcinoma (8410/3)	<i>MSH2</i> -потеря (10 % случаев) <i>MSH2</i> loss (10 % of cases)	—
Секреторная карцинома (8502/3) Secretory carcinoma (8502/3)	<i>ETV6-NTRK3</i> -перестройки (>90 % случаев). <i>ETV6-RET2</i> (5 % случаев). <i>ETV6-MET</i> -перестройки (<1 % случаев). <i>TV6-MAML3</i> -перестройки (<1 % случаев). <i>VIM-RET</i> -перестройки (≤1 % случаев). <i>ETV6-NTRK3</i> (>90 % of cases). <i>ETV6-RET2</i> (5 % of cases). <i>ETV6-MET</i> (<1 % of cases). <i>TV6-MAML3</i> (<1 % of cases). <i>VIM-RET</i> rearrangements (≤1 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	pan-TRK

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Гистологический тип Histological type	Характеристика Characteristic	Иммуногисто- химический маркер-аналог Immunohistochemical marker
Микросекреторная аденокарцинома Microsecretory adenocarcinoma	<i>MEF2C-SS18</i> -перестройка (>90 % случаев). <i>MEF2C-SS18</i> rearrangements (>90 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	—
Внутрипротоковая карцинома Ductal carcinoma in situ карцинома вставочных протоков intercalated duct carcinoma апокриновый подтип apocrine subtype	<i>RET</i> -перестройки (47 % случаев). <i>RET</i> rearrangements (47 % of cases). <i>PIK3CA</i> -мутации, <i>HRAS</i> -мутации <i>PIK3CA</i> mutations, <i>HRAS</i> mutations	—
Протоковая карцинома (8500/3) Ductal carcinoma (8500/3)	<i>ERBB2</i> (<i>HER2</i>)-амплификация (31 % случаев). <i>FGFR1</i> -амплификация (10 % случаев). <i>TP53</i> -мутации (56 % случаев). <i>PIK3CA</i> -мутации (33 % случаев). <i>HRAS</i> -мутации (33 % случаев). <i>ERBB2</i> (<i>HER2</i>) amplification (31 % of cases). <i>FGFR1</i> amplification (10 % of cases). <i>TP53</i> mutations (56 % of cases). <i>PIK3CA</i> mutations (33 % of cases); <i>HRAS</i> mutations (33 % of cases). <i>AR</i> -гиперкопийность (35 % случаев). <i>AR</i> hypertranscription (35 % of cases). <i>PTEN</i> -потеря (38 % случаев). <i>CDKN2A</i> -потеря (10 % случаев) <i>PTEN</i> loss (38 % of cases). <i>CDKN2A</i> loss (10 % of cases)	HER2 AR
Аденокарцинома БДУ (8140/3) Adenocarcinoma NOS (8140/3)	—	—
Миоэпителиальная карцинома (8982/3) Myoepithelial carcinoma (8982/3)	<i>PLAG1</i> -перестройки (38 % случаев). <i>EWSR1</i> -перестройки (13 % случаев) <i>PLAG1</i> rearrangements (38 % of cases). <i>EWSR1</i> rearrangements (13 % of cases)	Plag1
Муцинозная аденокарци- нома – папиллярный, коллоидный перстневид- ный и смешанный подтипы Mucinous adenocarcinoma: papillary, colloid, signet ring and mixed subtypes	<i>AKT1 E17K</i> -мутации (100 % случаев). <i>TP53</i> -мутации (88 % случаев). <i>AKT1 E17K</i> mutations (100 % of cases). <i>TP53</i> mutations (88 % of cases). Мутации включены в определение подтипа Mutations are included in determination of the subtype	—
Склерозирующая микрокистозная адено- карцинома Sclerosing microcystic adenocarcinoma	<i>CDK11B</i> -мутация (1 случай) <i>CDK11B</i> mutation (1 case)	—
Карцинома в плеоморф- ной аденоме (8941/3) Carcinoma ex pleomorphic adenoma (8941/3)	<i>PLAG1</i> -перестройки/амплификация (73 % случаев). <i>PLAG1</i> rearrangements/amplification (73 % of cases). <i>HMG2A2</i> -перестройки/амплификация (14 % случаев). <i>TP53</i> -мутации (60 % случаев) <i>HMG2A2</i> rearrangements/amplification (14 % of cases). <i>TP53</i> mutations (60 % of cases)	Plag1 Hmga2
Карциносаркома (8980/3) Carcinosarcoma (8980/3)	—	—

Окончание табл. 2

End of table 2

Гистологический тип Histological type	Характеристика Characteristic	Иммуногисто- химический маркер-аналог Immunohistochemical marker
Плоскоклеточный рак (карцинома) 8070/3 Squamous cell carcinoma (carcinoma) 8070/3	—	—
Лимфоэпителиальная карцинома (8082/3) Lymphoepithelial carcinoma (8082/3)	—	—
Сиалобластома (8974/1) Sialoblastoma (8974/1)	—	—
Рак слюнных желез БДУ Salivary gland cancer NOS низкодифференциро- ванная карцинома (8020/3) poorly differentiated carcinoma (8020/3) онкоцитарная карцинома (8290/3) oncocytic carcinoma (8290/3)	—	—

Примечание. БДУ — без дополнительных уточнений; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа; AR — рецепторы андрогена.

Note. NOS — not otherwise specified; HER2 — epidermal growth factor receptor type 2; AR — androgen receptors.

повышенная активация *TP63* и рецепторных тирозинкиназ (AXL, MET и EGFR), а также менее агрессивное клиническое течение. Выявления мутаций в генах *TP63* и *MYC* было достаточно для отнесения опухолей к тому или иному подтипу АКК, что подтверждено данными, полученными в одной независимой группе пациентов с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования и в двух дополнительных независимых группах с помощью РНК-секвенирования [15]. Наличие множественных изменений в белках-мишенях/сигнальных путях при каждом подтипе АКК открывает возможности для комбинированной терапии этого заболевания [15]. Потенциальными лекарственными мишенями при АКК-I являются PRMT5, *NOTCH1* [16] и BCL2, при АКК-II — сигнальные пути EGFR, AXL и MEK/АКТ [15]. В настоящее время новые таргетные препараты, действующие на вышеуказанные мишени, проходят клинические исследования I–II фазы, однако в большинстве случаев отмечается низкая частота объективного ответа [17–20].

Результаты мультицентрового исследования II фазы показали эффективность мультикиназного ингибитора ленватиниба — ингибитора факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR), фибробластов (FGFR)

и тромбоцитов (PDGFR). У большинства пациентов с нерезектабельной рецидивной и метастатической АКК отмечены высокие уровень контроля над заболеванием и частота стабилизации заболевания: частичный ответ достигнут в 15,6 % случаев, стабилизация заболевания — в 75 %, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 17,5 мес [21].

Другие типы ЗНО СЖ обладают большим разнообразием молекулярных мишеней, которые можно потенциально использовать при планировании лечения. Например, ПК является агрессивной опухолью, характеризующейся гиперэкспрессией AR (80–90 % случаев), гиперэкспрессией HER2 (16–83 % случаев) и — реже — мутациями в генах *PI3KCA*, *HRAS* и *BRAF* [22].

При положительной экспрессии AR можно применять андрогендепривационную терапию (бикалутамид, энзалутамид, абиратерона ацетат, апалутамид), что позволяет улучшить показатели ВБП и ОВ пациентов с ПК СЖ [23, 24].

С учетом гиперэкспрессии HER2 в опухоли применение HER2-ингибиторов, как и при раке молочной железы, представляется перспективным. В исследовании II фазы трастузумаб в качестве монотерапии у 14 пациентов показал низкую эффективность: медиана ВБП

составила 4,2 мес [25]. Однако комбинация трастузумаба с доцетакселом позволила улучшить результаты лечения: показатель общего ответа на терапию составил 70,2 %, медиана ВБП – 8,9 мес, ОВ – 39,7 мес [26]. В настоящее время также проводятся клинические исследования других HER2-ингибиторов (комбинации трастузумаба с пертузумабом, трастузумаба эмтанзина и др.); показатели общего ответа на терапию достигают 80–90 % [27].

Открытая в прошлом десятилетии A. Skálóva секреторная карцинома (MASC) по гистологическому строению похожа на секреторную карциному молочной железы и локализуется преимущественно в околоушных СЖ. Молекулярно-генетический портрет MASC чаще всего представлен слиянием (транслокацией) генов *ETV6-NTRK3* (>90 % случаев), реже – *ETV6-RET2* (5 % случаев), *ETV6-MET* (<1 % случаев), *ETV6-MAML3* (<1 % случаев), *VIM-RET* (<1 % случаев), *ETV6-ABL1*, *ETV6-LPXN* и др. [3, 5–7, 28, 29]. С учетом характерной перестройки в гене *NTRK3* при местно-распространенных и метастатических секреторных карциномах можно ожидать отличный ответ на таргетную терапию энтректинибом и ларотректинибом у большинства пациентов. Согласно результатам исследований энтректиниба (STARTRK-1 и STARTRK-2) в общей когорте у 194 больных со слияниями *NTRK* частота объективного ответа на терапию составила 62,4 %, полный ответ (ремиссия) наблюдался в 16,5 % случаев. Медиана продолжительности ответа на терапию составила 29,4 мес, медиана ВБП – 15,7 мес, медиана ОВ – 38,2 мес [30–35].

Иммунотерапия не показала свою эффективность при ЗНО СЖ [36]. Экспрессия рецептора программируемой гибели 1 (PD-L1) выявляется крайне редко, преимущественно при ПК [37].

Данные последних клинических исследований с применением однокомпонентной иммунотерапии (пембролизумаб, ниволумаб) весьма разочаровывают с точки зрения частоты объективного ответа (максимальный – 12 % при применении пембролизумаба) и ВБП (медиана – 4 мес) [38–41].

Лучшие результаты отмечены при применении комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом [42]. Примечательно, что активность этой комбинации выше при ПР (25 % случаев) по сравнению с АКР (6 % случаев) и другими гистологическими типами рака СЖ (16 % случаев). Таким образом, применение иммунотерапии целесообразно только при определенных типах ЗНО СЖ. Однако ингибиторы контрольных точек иммунного ответа исследованы на небольших группах пациентов со смешанными гистологическими типами ЗНО СЖ, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований на больших группах больных и определенных гистологических подтипах.

Согласно различным клиническим рекомендациям (Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)), European Reference Network for Rare adult Solid Cancer (EURACAN)) [43] таргетная терапия нерезектабельных и метастатических форм ЗНО СЖ должна основываться на молекулярном профилировании. Так, в исследовании MyPathway Па фазы достигнута частота общего ответа на таргетную терапию 63 % при использовании режимов без химиотерапии, подобранных с учетом специфического молекулярно-генетического профилирования опухолей [8, 44]. Несомненно, требуется дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей опухолей и возможностей таргетной терапии как в монорежиме, так и в комбинации, с целью индивидуализации подхода к пациентам и достижения наилучшего эффекта.

С учетом морфологического и молекулярно-генетического разнообразия ЗНО СЖ наиболее актуальным является поиск терапевтически значимых мутаций, что позволило бы использовать персонализированный подход к лечению пациентов с данной патологией, особенно при исчерпании резервов стандартной лекарственной терапии. Более того, нельзя исключить возможные популяционные различия в частоте молекулярно-генетических изменений, обусловленные этнической гетерогенностью, которые выявлены в проведенных ранее зарубежных исследованиях. Молекулярно-генетическое тестирование, особенно полногеномное секвенирование, в настоящее время является относительно экономически затратным методом и не входит в стандарты диагностики ЗНО СЖ.

Цель исследования – поиск терапевтически значимых молекулярно-генетических мишеней и иммуногистохимических маркеров при различных гистологических типах ЗНО СЖ.

Материалы и методы

Проанализированы данные 280 пациентов с различными гистологическими типами ЗНО СЖ, которым проводили ИГХ-исследование и МГИ в полном (FoundationOne®CDx) или сокращенном объемах с целью выявления потенциальных мишеней для терапии. В исследование вошли 138 пациентов с АКК, 57 – с ПК, 6 – с МЭК, 12 – с миоэпителиальной карциномой, 9 – с карциномой в плеоморфной аденоме, 16 – с аденокарциномой БДУ, 1 – с муцинозной карциномой, 9 – с АцКК, 2 – с карциносаркомой, 9 – с плоскоклеточным раком, 4 – с низкодифференцированным раком, 1 – с секреторной карциномой (MASC), 3 – с крибриформной аденокарциномой, 2 – с полиморфной аденокарциномой, 2 – с базальноклеточным раком.

Исходя из экономической целесообразности и клинической значимости, в нашем исследовании мы постарались охватить наиболее терапевтически значимые

на сегодняшний день мутации, позволяющие подобрать персонализированное лечение.

В список наиболее актуальных потенциальных терапевтически значимых молекулярно-генетических мишеней вошли: точечные однонуклеотидные мутации (SNV – замены, инсерции и делеции) ДНК в генах *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *KIT*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *SMO*, *AR*, *HRAS*, *PIK3CA*, *PDGFRA*; транслокации/слияния/химерные варианты в генах *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *MET*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *RET*, *ROS1*; изменения числа копий генов *BRAF*, *KIT*, *MET*, *NTRK1/2/3*, *ERBB2*, *MSI* и *TMB*. Наиболее актуальными ИГХ-маркерами, которые определялись в ходе исследования, были AR, HER2, EGFR, PD-L1-статус (combined positive score (CPS) – отношение количества клеток с экспрессией PD-L1 в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100), CD117, pan-TRK, ER и PR. Молекулярно-генетические исследования проводили как с помощью полимеразной цепной реакции (точечные нуклеотидные изменения ДНК в генах), так и методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) (определение точечных мутаций, транслокаций/слияний/химерных вариантов, нарушения копийности вышеуказанных генов). Также выполняли расширенное молекулярно-генетическое исследование (МГИ) с применением панели комплексного геномного профилирования FoundationOne®CDx, позволяющей определить изменения в 324 генах, включая микросателлитную нестабильность (MSI) и мутационную нагрузку опухоли (ТМВ) с использованием ДНК, выделенной из фиксированных в формалине и залитых парафином образцов опухолевой ткани.

Результаты

Частота выявленных терапевтически значимых молекулярных мишеней и ИГХ-маркеров при всех гистологических типах ЗНО, включенных в исследование, представлена на рис. 1 и 2.

Наибольшую группу составили пациенты с АКК (137 случаев). Оценка уровня ИГХ-экспрессии AR проведена у 103 больных, в 76 (74 %) случаях она отсутствовала, однако в 27 (26 %) случаях выявлена экспрессия различной интенсивности: у 13 пациентов – менее 19 %, у 3 – 20–39 %, у 4 – 40–50 %, у 2 – 60–79 %, у 4 – >80 %. Уровень экспрессии HER2 в группе АКК определяли у 109 пациентов; у 94 (86 %) она отсутствовала, у 12 (11 %) отмечена низкая экспрессия (1+), у 3 (3 %) – промежуточная интенсивность окрашивания (2+) (при проведении подтверждающей флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) получены отрицательные результаты). Таким образом, можно сделать вывод, что экспрессия HER2 не характерна при АКК.

Интересно, что при проведении молекулярно-генетического исследования амплификация гена *ERBB2* выявлена в 9 % случаев (у 2 из 22 пациентов), положи-

тельная экспрессия CD117 – в 36 % (у 25 из 68 пациентов). Также проведены анализ экспрессии PD-L1 в клетках опухоли и оценка CPS-статуса у 32 больных (с использованием тест-систем Ventana SP263 или Dako 22C3 PharmDX) – аналогично методике, которая использовалась при плоскоклеточном раке головы и шеи.

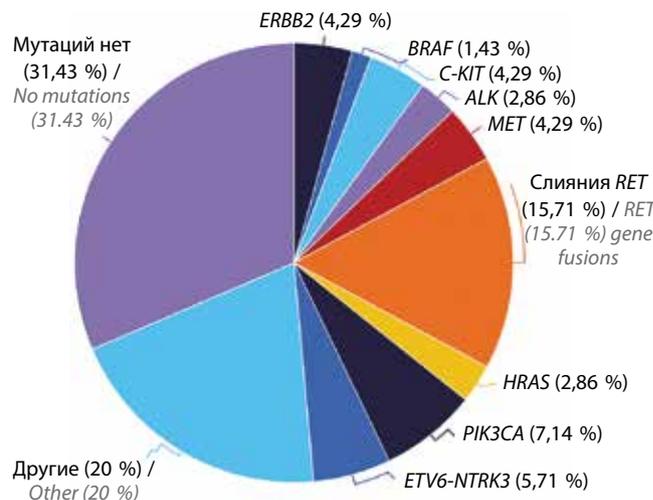


Рис. 1. Терапевтически значимые мишени при злокачественных новообразованиях слюнных желез

Fig. 1. Therapeutically important targets in malignant tumors of the salivary glands

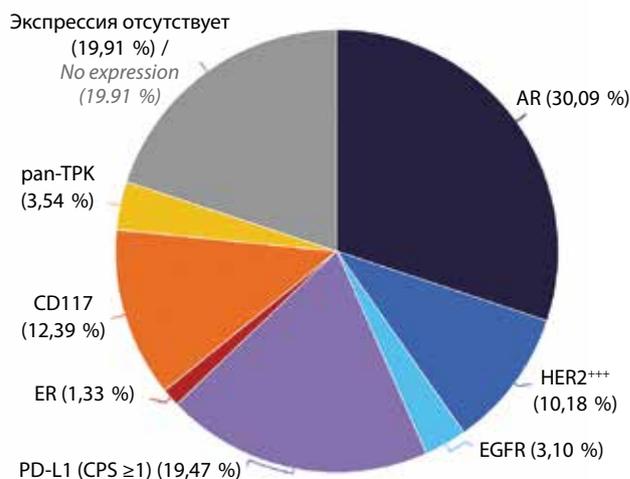


Рис. 2. Терапевтически значимые иммуногистохимические маркеры при злокачественных новообразованиях слюнных желез. ER – рецепторы эстрогена; PD-L1 – рецептор программируемой гибели 1; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа; AR – рецепторы андрогена; CPS – отношение количества клеток с экспрессией PD-L1 в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100

Fig. 2. Therapeutically important immunohistochemical markers in malignant tumors of the salivary glands. ER – estrogen receptors; PD-L1 – programmed death-ligand 1; EGFR – epidermal growth factor receptor; HER2 – epidermal growth factor receptor type 2; AR – androgen receptors; CPS – combined positive score, a ratio between the number of cells with PD-L1 expression among tumor cells, lymphocytes, macrophages and total number of tumor cells multiplied by 100

У 24 (75 %) пациентов экспрессия PD-L1 не была выявлена, у 8 (25 %) обнаружена положительная экспрессия этого маркера (CPS <10). Экспрессия EGFR оценивалась у 23 больных, у 19 (83 %) из которых она отсутствовала, а у 4 (17 %) была от 1+ до 3+. Иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии ER и PR проведено 14 пациентам. Только в 1 случае экспрессия ER составила 12 %, во всех остальных случаях она отсутствовала.

Для определения изменений в гене *NTRK* с целью назначения в последующем терапии 24 пациентам проведено ИГХ-исследование с использованием pan-TRK-антител (pan-TRK (EPR17341), Ventana Roche). Интенсивность окрашивания оценивали следующим образом: <5 % – 0; 5–24 % – 1+; 25–49 % – 2+; 50–74 % – 3+; 75–100 % – 4+. У 18 (75 %) пациентов экспрессия отсутствовала, у 2 (8 %) соответствовала 1+, у 2 (8 %) – 2+, у 2 (8 %) – >3+.

В ходе анализа молекулярно-генетических характеристик АКК выявлены амплификация гена *ERBB2* (9 % случаев; у 2 из 22 пациентов) и мутации в гене *C-KIT* (4 % случаев; у 3 из 68 пациентов), несмотря на положительную экспрессию CD117 у 25 (36 %) пациентов. Мутационная нагрузка опухоли оценивалась у 23 больных, у 43 % из которых ТМВ оказалась равна 0 мут/Мб; у 12 (52 %) больных – <10 мут/Мб, у 1 (4 %) – >10 мут/Мб. В 58 (100 %) случаях опухоль была микросателлитно стабильной. Также при дальнейшем исследовании не выявлено изменений в генах *RAS*, *NTRK*, *RET*, *ROS1* и *ALK*. В нескольких случаях обнаружены следующие клинически значимые варианты мутаций: *MET* (8 % случаев; 2 из 25 пациентов), *BRAF*^{V600E} (2 % случаев; 1 из 49 пациентов), *PIK3CA* (*E542K*) (5 % случаев; 1 из 20 пациентов). Также у 38 % больных выявлены следующие нетаргетные изменения в генах: слияние генов *EWSR1-CREM*, мутации в генах *TP53*, *BRCA1*, *ARID1A*, *FBXW7*, *NOTCH1*, *KEAP1*, *CTNNB1*, *TERT*, *BRCA2*, *CHEK2*, *FGFR2* и *RAD54L*.

В исследование вошли 58 пациентов с ПК СЖ. Согласно данным ИГХ-анализа у всех больных отмечена положительная экспрессия AR ($n = 37$), у 26 (70 %) из которых уровень экспрессии составил >75 %. Экспрессия HER2 оценивалась у 55 пациентов. Согласно результатам ИГХ-исследования в 15 (27 %) случаях экспрессия отсутствовала, в 11 (20 %) соответствовала 1+, в 9 (16 %) – 2+, в 20 (36 %) – 3+. Экспрессия CD117 выявлена только у 1 пациента из 13. Экспрессия EGFR также обнаружена в 1 случае. У 1 пациента экспрессия ER составила 17 %, у всех остальных пациентов она отсутствовала. При исследовании 15 образцов ткани с pan-TRK-антителами положительных реакций не выявлено. У 23 (83 %) пациентов отмечена положительная экспрессия PD-L1 в клетках опухоли и CPS >1. В 30 % случаев CPS оказался равен <10, в 17 % – 10–19, в 35 % – >20.

В ходе анализа молекулярно-генетических характеристик ПК у 1 (17 %) из 6 пациентов выявлена мутация *HRAS* (*Q61K*), у 1 (17 %) из 6 пациентов – слияние генов *ETV6-NTRK3*, у 2 (40 %) из 5 пациентов – клинически значимые варианты мутаций в гене *PIK3CA*, у 1 (20 %) из 5 – в гене *ALK*. Изменения в гене *RET* выявлены у 6 (25 %) из 24 больных. Изменения представлены мутациями и слияниями *CCDC6-RET*.

Мутационная нагрузка опухоли оценивалась у 5 пациентов, у 20 % из которых показатель ТМВ оказался равен 0, у 60 % больных отмечено <10 мут/Мб, у 20 % – >10 мут/Мб. В 80 % случаев (у 4 из 5 больных) опухоль была микросателлитно стабильной. Также в ходе дальнейшего исследования не выявлено изменений в генах *ERBB2*, *C-KIT*, *MET*, *BRAF* и *ROS1*. В редких случаях обнаружены нетаргетные изменения в генах *MYCN* и *MYC*.

Только у 1 из 9 пациентов с МЭК выявлены высокие уровни экспрессии AR (80 %) и HER2 (3+), у 1 пациента CPS составил 10. Остальные ИГХ-показатели были отрицательными. Согласно результатам МГИ у 1 пациента выявлена мутация в гене *RET*, у 1 пациентки – слияние генов *ETV6-NTRK3*. В остальных случаях исследуемые мутации не обнаружены.

У 1 из 12 пациентов с МЭК выявлена экспрессия AR (31 % опухолевых клеток), у 2 – низкая экспрессия HER2 (1+), у 1 – неопределенная степень экспрессии (2+) с отрицательным результатом FISH, у 1 значение CPS было равно 11, остальные ИГХ-маркеры – отрицательные. У 1 больного ТМВ составила 1 мут/Мб, у 1 – 3,1 мут/Мб, микросателлитная нестабильность не выявлена. Согласно МГИ у 1 пациента обнаружены мутации в генах *PIK3R1* и *PMS2*, еще у 1 – мутации в генах *JAK3*, *KEL*, *MSH6*, *POLE* и *WHSC1*. В 1 случае определена мутация в гене *RET*.

Остальные гистологические типы опухолей также вошли в исследование ($n = 59$). При анализе ИГХ-маркеров высокий уровень экспрессии AR отмечен у 6 из 28 пациентов, из которых 2 случая представлены АцКК, а также карциномой в плеоморфной аденоме, полиморфной и крибриформной карциномой, аденокарциномой БДУ. Статус HER2 оценивали у 47 пациентов. HER2-отрицательными оказались 34 (72 %) опухоли, в 1 аденокарциноме БДУ выявлена гиперэкспрессия HER2, подтвержденная с помощью FISH. Статус PD-L1 оценивали у 29 пациентов. У 5 (52 %) из них CPS составил >1; у 50 % больных был плоскоклеточный рак с CPS >20. Остальные гистологические типы ЗНО СЖ с положительным CPS-статусом включали аденокарциному БДУ, секреторную карциному и АцКК, карциному в плеоморфной аденоме и карциносаркому. Экспрессия EGFR выявлена в 1 (20 %) из 5 случаев АцКК. Экспрессии CD117 обнаружено не было ($n = 13$). В 1 случае аденокарциномы выявлен низкий уровень экспрессии ER и PR. У 2 из 11 пациентов с аденокарциномой БДУ (у 1 – с МЭК

Таблица 3. Гистологические типы злокачественных новообразований слюнных желез и их терапевтически значимые молекулярно-генетические и иммуногистохимические показатели

Table 3. Histological types of malignant tumors of the salivary glands and their therapeutically important molecular, genetic and immunohistochemical characteristics

Гистологический тип Histological type	Молекулярно-генетические изменения Molecular and genetic changes	Иммуногистохимические маркеры (экспрессия) Immunohistochemical markers (expression)
Мукоэпидермоидная карцинома (8430/3) Mucoid carcinoma (8430/3)	Слияния генов <i>ETV6-NTRK3</i> , <i>RET</i> <i>ETV6-NTRK3</i> , <i>RET</i> gene fusions	AR, HER2, CPS ≥1
Аденокистозная карцинома (8200/3) Adenoid cystic carcinoma (8200/3)	Мутации/амплификации <i>ERBB2</i> (9 % случаев), мутации в гене <i>C-KIT</i> (4 % случаев), <i>TMB</i> ≥10 (4 % случаев), <i>MSS</i> , мутации в генах <i>MET</i> (8 % случаев), <i>BRAF</i> (2 % случаев), <i>PIK3CA (E542K)</i> (5 % случаев). <i>ERBB2</i> mutations/amplifications (9 % of cases), <i>C-KIT</i> gene mutations (4 % of cases), <i>TMB</i> ≥10 (4 % of cases), <i>MSS</i> , mutations in genes <i>MET</i> (8 % of cases), <i>BRAF</i> (2 % of cases), <i>PIK3CA (E542K)</i> (5 % of cases). Слияние <i>EWSR1-CREM</i> , мутации в генах <i>TP53</i> , <i>BRCA1</i> , <i>ARID1A</i> , <i>FBXW7</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>KEAP1</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>TERT</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FGFR2</i> , <i>RAD54L</i> <i>EWSR1-CREM</i> fusion, mutations in genes <i>TP53</i> , <i>BRCA1</i> , <i>ARID1A</i> , <i>FBXW7</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>KEAP1</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>TERT</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FGFR2</i> , <i>RAD54L</i>	AR (26 % случаев), CD117, CPS ≥1 (25 % случаев), EGFR (17 % случаев), ER (12 % случаев), pan-TRK (3+) (8 % случаев) AR (26 % of cases), CD117, CPS ≥1 (25 % of cases), EGFR (17 % of cases), ER (12 % of cases), pan-TRK (3+) (8 % of cases)
Ацинарноклеточная карцинома (8550/3) Acinar cell carcinoma (8550/3)	<i>MET</i> -мутации <i>MET</i> mutations	AR, CPS ≥1, EGFR
Полиморфная аденокарцинома (8525/3) Polymorphic adenocarcinoma (8525/3)	Мутации в генах <i>HRAS</i> (с.182A>G), <i>PIK3CA (E542K)</i> Mutations in genes <i>HRAS</i> (с.182A>G), <i>PIK3CA (E542K)</i>	AR
Базальноклеточная аденокарцинома (8147/3) Basal cell carcinoma (8147/3)	—	—
Секреторная карцинома (8502/3) Secretory carcinoma (8502/3)	Слияние генов <i>ETV6-NTRK3</i> <i>ETV6-NTRK3</i> gene fusion	pan-TRK, CPS ≥1
Протоковая карцинома (8500/3) Ductal carcinoma (8500/3)	Мутации в генах <i>PIK3CA</i> , <i>ALK</i> , <i>HRAS (Q61K)</i> , слияния генов <i>ETV6-NTRK3</i> , <i>CCDC6-RET</i> (25 % случаев), <i>TMB</i> >10 (20 % случаев), <i>MSI</i> (20 % случаев). Мутации в генах <i>MYCN</i> , <i>MYC</i> Mutations in genes <i>PIK3CA</i> , <i>ALK</i> , <i>HRAS (Q61K)</i> gene fusion, <i>ETV6-NTRK3</i> gene fusion, <i>CCDC6-RET</i> gene fusion (25 % of cases), <i>TMB</i> >10 (20 % of cases), <i>MSI</i> (20 % of cases). Mutations in genes <i>MYCN</i> , <i>MYC</i>	HER2 (3+) (36 % случаев), AR (100 % случаев), CD117, EGFR, ER, CPS ≥1 (83 % случаев), CPS ≥20 (35 % случаев) HER2 (3+) (36 % of cases), AR (100 % of cases), CD117, EGFR, ER, CPS ≥1 (83 % of cases), CPS ≥20 (35 % of cases)
Аденокарцинома БДУ (8140/3) Adenocarcinoma NOS (8140/3)	Мутации/амплификации <i>ERBB2</i> , мутации/слияния <i>RET</i> , слияния генов <i>ETV6-NTRK3</i> . Мутации в гене <i>MAP2K1</i> <i>ERBB2</i> mutations/amplifications, <i>RET</i> mutations/fusions, <i>ETV6-NTRK3</i> gene fusions. Mutations in gene <i>MAP2K1</i>	AR, HER2, CPS ≥1, ER, PR, pan-TRK
Миоэпителиальная карцинома (8982/3) Myoepithelial carcinoma (8982/3)	Мутации в генах <i>PIK3R1</i> , <i>PMS2</i> , <i>JAK3</i> , <i>KEL</i> , <i>MSH6</i> , <i>POLE</i> , <i>WHSC1</i> Mutations in genes <i>PIK3R1</i> , <i>PMS2</i> , <i>JAK3</i> , <i>KEL</i> , <i>MSH6</i> , <i>POLE</i> , <i>WHSC1</i>	AR, HER2, CPS ≥1
Муцинозная аденокарцинома (папиллярный, коллоидный перстневидный и смешанный подтипы) Mucinous adenocarcinoma (papillary, colloid, signet ring and mixed subtypes)	—	pan-TRK

Окончание табл. 3

End of table 3

Гистологический тип Histological type	Молекулярно-генетические изменения Molecular and genetic changes	Иммуногистохимические маркеры (экспрессия) Immunohistochemical markers (expression)
Карцинома в плеоморфной аденоме (8941/3) Carcinoma ex pleomorphic adenoma (8941/3)	—	AR, CPS \geq1
Карциносаркома (8980/3) Carcinosarcoma (8980/3)	—	CPS \geq1
Плоскоклеточный рак (карцинома) (8070/3) Squamous cell carcinoma (8070/3)	—	CPS \geq20 (50 % случаев), CPS \geq1 (100 % случаев) CPS \geq20 (50 % of cases), CPS \geq1 (100 % of cases)
Рак слюнных желез БДУ, низко- дифференцированная карцинома (8020/3) Salivary gland cancer NOS, poorly differentiated carcinoma (8020/3)	Мутации в гене <i>MYC</i> Mutations in gene <i>MYC</i>	—

Примечание. Терапевтически значимые молекулярно-генетические и иммуногистохимические показатели выделены жирным шрифтом. *HER2* – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа; *AR* – рецепторы андрогена; *TMB* – мутационная нагрузка опухоли; *MSS* – микросателлитная стабильность; *MSI* – микросателлитная нестабильность; БДУ – без дополнительных уточнений; *CPS* – отношение количества клеток с экспрессией *PD-L1* в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100; *EGFR* – рецептор эпидермального фактора роста; *ER* – рецепторы эстрогена; *PR* – рецепторы прогестерона.

Note. Therapeutically important molecular, genetic and immunohistochemical characteristics are shown in bold. *HER2* – epidermal growth factor receptor type 2; *AR* – androgen receptors; *TMB* – tumor mutation burden; *MSS* – microsatellite stability; *MSI* – microsatellite instability; *NOS* – not otherwise specified; *CPS* – combined positive score, a ratio between the number of cells with *PD-L1* expression among tumor cells, lymphocytes, macrophages and total number of tumor cells multiplied by 100; *EGFR* – epidermal growth factor receptor; *ER* – estrogen receptors; *PR* – progesterone receptors.

и у 1 – с *MASC*) определена интенсивная реакция с рап-*TRK*-антителами.

Мутационную нагрузку оценивали у 8 пациентов, у 50 % из которых *TMB* составила 0 мут/Мб, у 50 % – <10 мут/Мб. Микросателлитную нестабильность исследовали у 15 пациентов, во всех случаях она была выявлена.

Согласно результатам МГИ амплификация и мутации *ERBB2* выявлены в 14 % случаев аденокарциномы БДУ (у 1 из 7 пациентов). Мутация в гене *HRAS* (с.182А>G) обнаружена у 1 из 9 больных с полиморфной карциномой. Изменения в гене *NTRK* помимо АКК, ПР и МЭР исследовали у 11 пациентов с другими гистологическими типами ЗНО СЖ. У 18 % больных (у 9 % – с *MASC*, у 9 % – с аденокарциномой БДУ) выявлено слияние генов *ETV6-NTRK3*. У 1 из 10 пациентов с АцКК обнаружена мутация в гене *MET*, у 1 пациента с полиморфной аденокарциномой – в гене *PIK3CA* (*E542K*). Изменения в гене *RET* выявлены у 3 (12 %) из 25 пациентов; во всех случаях гистологически опухоль соответствовала аденокарциноме БДУ. Также в 2 случаях обнаружены нетаргетные изменения в генах *MYC* (низкодифференцированная аденокарцинома) и *MAP2K1* (аденокарцинома БДУ). В ходе дальнейшего

исследования в опухолях различных гистологических типов не выявлено изменений в генах *C-KIT*, *BRAF*, *ROS1* и *ALK*.

Терапевтически значимые молекулярно-генетические и ИГХ-показатели при различных гистологических типах ЗНО СЖ представлены в табл. 3.

Обсуждение

За последние 50 лет в классификации патологий СЖ произошли изменения. Многие ранее известные гистологические типы ЗНО СЖ были реклассифицированы в соответствии с выявленными молекулярно-генетическими характеристиками. С учетом различных молекулярно-генетических изменений особый интерес представляет поиск терапевтически значимых молекулярных мишеней и ИГХ-маркеров с целью разработки прецизионной терапии ЗНО СЖ. Согласно результатам проведенных ранее исследований стандартные схемы химиотерапии обеспечивают низкий уровень ответа на лекарственную терапию, а принимая во внимание морфологическое разнообразие опухолей, определить наиболее эффективный режим лекарственной терапии для каждого гистологического типа в настоящее время не представляется возможным.

В данной работе мы решили сделать акцент на выявлении различных ИГХ-маркеров и молекулярно-генетических изменений при различных гистологических типах ЗНО СЖ, которые могут позволить скорректировать и индивидуализировать схемы лечения пациентов с данной патологией.

В ходе исследования выявлено большее разнообразие терапевтически значимых молекулярно-генетических и ИГХ-маркеров при различных гистологических типах опухолей (см. табл. 3, рис. 1). Не исключено, что различия в полученных данных и результатах зарубежных исследований обусловлены популяционной и расовой принадлежностью пациентов.

Высокая мутационная нагрузка встречалась довольно редко. Кроме того, методология определения ТМВ является экономически затратной. Согласно клиническим рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и другим рекомендациям высокая мутационная нагрузка (ТМВ >10 мут/Мб) может служить показанием к назначению иммунотерапии. В исследовании с помощью ИГХ-метода мы выявили CPS как суррогатный маркер эффективности иммунотерапии, который принято определять при плоскоклеточном раке головы и шеи. Согласно полученным результатам CPS ≥ 1 , а в некоторых случаях ≥ 20 , характерен для различных гистологических типов опухоли: МЭК, АцКК, секреторной, ПК, МЭК, а также карциносаркомы, карциномы в плеоморфной аденоме и плоскоклеточного рака (100 % случаев). С учетом CPS при вышеуказанных патологиях особый интерес будут представлять исследования эффективности применения иммунотерапии при ЗНО СЖ в зависимости от значения CPS – по аналогии с плоскоклеточным раком головы и шеи.

Интересно, что повышенная экспрессия AR характерна не только для ПК, как считалось ранее, но и для карциномы в плеоморфной аденоме, аденокарциномы БДУ, МЭК, АцКК, миоэпителиальной, аденокистозной и полиморфной аденокарцином. Высокая экспрессия HER2 также отмечалась при некоторых видах ЗНО СЖ помимо ПК.

Слияния генов *ETV6-NTRK3* помимо секреторной карциномы выявлены при МЭК и ПК, что позволяет расширить группу пациентов для NTRK-тестирования с целью назначения высокоэффективной таргетной терапии NTRK-ингибиторами (энтректинибом, ларотректинибом). Мутации и слияния в гене *RET*, значимые для применения современных высокоэффективных RET-ингибиторов (пралсетиниба, селперкатиниба), выявлены при ПК и МЭК, а также при аденокарциноме БДУ.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют расширить группу пациентов, которым показано молекулярно-генетическое и ИГХ-тестирование с целью индивидуализации терапии. Для поиска наиболее актуальных терапевтически значимых мутаций и подбора терапии при ЗНО СЖ в настоящее время наиболее целесообразным представляется дальнейшее проведение NGS с определением точечных нуклеотидных вариантов (SNV – замен, инсерций и делеций) ДНК в генах *ALK, BRAF, ERBB2, KIT, MET, RET, ROS1, SMO, AR, HRAS, PIK3CA, PDGFRA*, транслокаций/слияний/химерных вариантов в генах *ALK, BRAF, ERBB2, MET, NTRK1 и NTRK2, NTRK3, RET, ROS1* и изменений числа копий генов *BRAF, KIT, MET, NTRK1/2/3 и ERBB2*. Для наиболее точного проведения анализа при малом количестве гистологического материала (преимущественно биопсийного при распространенных метастатических поражениях) имеет смысл использовать NGS-панели, включающие вышеуказанные геномные изменения, или панели комплексного геномного профилирования, такие как FoundationOne®CDx. Наиболее актуальными ИГХ-маркерами, которые могут повлиять на выбор терапии, целесообразно считать AR, HER2, PD-L1-статус (CPS).

С учетом редкости патологии молекулярно-генетические характеристики ЗНО СЖ должны в дальнейшем тщательно изучаться, что позволит улучшить диагностику и подход к лечению больных данной группы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salivary-glands. Cancer today. GLOBOCAN, 2022. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/2-salivary-glands-fact-sheet.pdf>.
2. WHO classification of tumours editorial board. Head and neck tumours. 5th edn. Lyon: IARC, 2022.
3. Skalova A., Hycza M.D., Leivo I. Update from the 5th edition of the world health organization classification of head and neck tumors: salivary glands. *Head Neck Pathol* 2022;16(1):40–53. DOI: 10.1007/s12105-022-01420-1
4. Rossi E.D., Baloch Z., Pusztaszeri M., Faquin W.C. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology (MSRSGC): an ASC-IAC-sponsored system for reporting salivary gland fine-needle aspiration. *J Am Soc Cytopathol* 2018;7(3):111–8. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.02.002
5. Toper M.H., Sarioglu S. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: diagnostic, prognostic, and predictive perspective. *Adv Anat Pathol* 2021;28(2):81–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000291

6. Andreassen S., Kiss K., Mikkelsen L.H. et al. An update on head and neck cancer: new entities and their histopathology, molecular background, treatment, and outcome. *APMIS* 2019;127(5):240–64. DOI: 10.1111/apm.12901
7. Żurek M., Fus Ł., Niemczyk K., Rzepakowska A. Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023;280(11):4739–50. DOI: 10.1007/s00405-023-08110-w
8. Locati L.D., Ferrarotto R., Licitra L. et al. Current management and future challenges in salivary glands cancer. *Front Oncol* 2023;13:1264287. DOI: 10.3389/fonc.2023.1264287
9. Laurie S.A., Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2673–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.302
10. Airoidi M., Pedani F., Succo G. et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 2001;91(3):541–7. DOI: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<541::aid-cncr1032>3.0.co;2-y
11. Gilbert J., Li Y., Pinto H.A. et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck* 2006;28(3):197–204. DOI: 10.1002/hed.20327
12. Suen J.Y., Johns M.E. Chemotherapy for salivary gland cancer. *Laryngoscope* 1982;92(3):235–9. DOI: 10.1288/00005537-198203000-00003
13. Ferrarotto R., Heymach J.V. Taking it up a NOTCH: a novel subgroup of ACC is identified. *Oncotarget* 2017;8(47):81725–6. DOI: 10.18632/oncotarget.20879
14. Ferrarotto R., Mitani Y., Diao L. et al. Activating NOTCH1 mutations define a distinct subgroup of patients with adenoid cystic carcinoma who have poor prognosis, propensity to bone and liver metastasis, and potential responsiveness to notch1 inhibitors. *J Clin Oncol* 2017;35(3):352–60. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.5264
15. Ferrarotto R., Mitani Y., McGrail D.J. et al. Proteogenomic analysis of salivary adenoid cystic carcinomas defines molecular subtypes and identifies therapeutic targets. *Clin Cancer Res* 2021;27(3):852–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1192
16. Ferrarotto R., Eckhardt G., Patnaik A. et al. A phase I dose-escalation and dose-expansion study of brontictuzumab in subjects with selected solid tumors. *Ann Oncol* 2018;29(7):1561–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy171
17. Ferrarotto R. 1789P The gamma secretase inhibitor AL101 combined with other drugs for dual targeting of Notch dysregulated tumors. *Ann Oncol* 2021;32:S1222. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1732
18. Ferrarotto R. Results of ACCURACY: a phase 2 trial of AL101, a selective gamma secretase inhibitor, in subjects with recurrent/metastatic (R/M) adenoid cystic carcinoma (ACC) harboring Notch activating mutations (Notchmut). *J Clin Oncol* 2022;40:6046. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6046
19. Humtsoe J.O., Kim H.S., Leonard B. et al. Newly identified members of FGFR1 splice variants engage in cross-talk with AXL/AKT axis in salivary adenoid cystic carcinoma. *Cancer Res* 2021;81(4):1001–13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1780
20. Ferrarotto R., Sousa L.G., Feng L. et al. Phase II clinical trial of axitinib and avelumab in patients with recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(15):2843–51. DOI: 10.1200/JCO.22.02221
21. Tchekmedyan V., Sherman E.J., Dunn L. et al. Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1529–37. DOI: 10.1200/JCO.18.01859
22. Cavalieri S., Platini F., Bergamini C. et al. Genomics in non-adenoid cystic group of salivary gland cancers: one or more druggable entities? *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28(5):435–43. DOI: 10.1080/13543784.2019.1598376
23. Boon E., van Boxtel W., Buter J. et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: a nationwide case series of 35 patients in the Netherlands. *Head Neck* 2018;40(3):605–13. DOI: 10.1002/hed.25035
24. Locati L.D., Cavalieri S., Bergamini C. et al. Abiraterone acetate in patients with castration-resistant, androgen receptor-expressing salivary gland cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4061–8. DOI: 10.1200/JCO.21.00468
25. Haddad R., Colevas A.D., Krane J.F. et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol* 2003;39(7):724–7. DOI: 10.1016/s1368-8375(03)00097-6
26. Takahashi H., Tada Y., Saotome T. et al. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(2):125–34. DOI: 10.1200/JCO.18.00545
27. Di Villeneuve L., Souza I.L., Tolentino F.D.S. et al. Salivary gland carcinoma: novel targets to overcome treatment resistance in advanced disease. *Front Oncol* 2020;10:580141. DOI: 10.3389/fonc.2020.580141
28. Skalova A., Vanecek T., Martinek P. et al. Molecular profiling of mammary analog secretory carcinoma revealed a subset of tumors harboring a novel ETV6-RET translocation: report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2018;42(2):234–46. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000972
29. Skálová A., Vanecek T., Simpson R.H. et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: molecular analysis of 25 ETV6 gene rearranged tumors with lack of detection of classical ETV6-NTRK3 fusion transcript by standard RT-PCR: report of 4 cases harboring ETV6-X gene fusion. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):3–13. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000537
30. Drilon A., Li G., Dogan S. et al. What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). *Ann Oncol* 2016;27(5):920–6. DOI: 10.1093/annonc/mdw042
31. Le X., Baik C., Bauman J. et al. Larotrectinib treatment for patients with TRK fusion-positive salivary gland cancers. *Oncologist* 2022;29(6):e779–88. DOI: 10.1093/oncolo/oyac080
32. Hyman D.M., Tilburg C.M., Albert C.M. et al. Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol* 2019;30:v159–93.
33. Ardini E., Menichincheri M., Banfi P. et al. Entrectinib, a pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor with activity in multiple molecularly defined cancer indications. *Mol Cancer Ther* 2016;15(4):628–39. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0758
34. Rolfo C., Dziadziuszko R., Doebele R.C. et al. 476 PUpdated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumors: integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol* 2019;30:v159–93. DOI: 10.1093/annonc/mdz244.038
35. Lu S., De Braud F.G.M., Fan Y. et al. Updated efficacy and safety data of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (fp) solid tumours. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl 2):S458–97. DOI: 10.1016/S0923-7534(23)01936-1
36. Imamura Y., Kiyota N., Tahara M. et al. Systemic therapy for salivary gland Malignancy: current status and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52(4):293–302. DOI: 10.1093/jjco/hyac008
37. Linxweiler M., Kuo F., Katabi N. et al. The immune microenvironment and neoantigen landscape of aggressive salivary gland carcinomas differ by subtype. *Clin Cancer Res* 2020;26(12):2859–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3758
38. Cohen R.B., Delord J.P., Doi T. et al. Pembrolizumab for the treatment of advanced salivary gland carcinoma: findings of the phase Ib KEYNOTE-028 study. *Am J Clin Oncol* 2018;41(11):1083–8. DOI: 10.1097/COC.0000000000000429

39. Fayette J., Even C., Digue L. et al. NISCAHN: a phase II, multicenter nonrandomized trial aiming at evaluating nivolumab (N) in two cohorts of patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) salivary gland carcinoma of the head and neck (SGCHN), on behalf of the Unicancer Head & Neck Group. *J Clin Oncol* 2019;37:6083. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6083
40. Even C., Delord J.P., Price K.A. et al. Evaluation of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced salivary gland carcinoma in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Eur J Cancer* 2022;171:259–68. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.007
41. Niwa K., Kawakita D., Nagao T. et al. Multicentre, retrospective study of the efficacy and safety of nivolumab for recurrent and metastatic salivary gland carcinoma. *Sci Rep* 2020;10(1):16988. DOI: 10.1038/s41598-020-73965-6
42. Vos J.L., Burman B., Jain S. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced salivary gland cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* 2023;29(12):3077–89. DOI: 10.1038/s41591-023-02518-x
43. Van Herpen C., Vander Poorten V., Skalova A. et al. Salivary gland cancer: ESMO–European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open* 2022;7(6):100602. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100602
44. Kurzrock R., Bowles D.W., Kang H. et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol* 2020;31(3):412–21. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.018

Вклад авторов

А.В. Игнатова: обзор литературы по теме статьи, сбор клинических данных, проведение исследования, анализ данных, написание текста статьи;

Ю.В. Алымов: научное редактирование, сбор клинических данных;

И.С. Романов: сбор клинических данных.

Authors' contributions

A.V. Ignatova: review of the literature on the topic of the article, collection of clinical data, conducting research, data analysis, article writing;

Yu.V. Alymov: scientific editing, collection of clinical data;

I.S. Romanov: collection of clinical data.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Публикация подготовлена при спонсорской поддержке компании Roshe.

Funding. The publication was prepared with the sponsorship of Roshe.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 25.10.2024. **Принята к публикации:** 28.11.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 25.10.2024. **Accepted for publication:** 28.11.2024. **Published online:** 30.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-24-32>

Использование ревааскуляризированных костных ауто трансплантатов для реконструкции нижней челюсти при сегментарной резекции с экзартикуляцией в онкологической практике

М.А. Кропотов¹, О.А. Саприна¹, В.З. Доброхотова^{1,2}, А.Д. Штурма¹

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

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

Контакты: Михаил Алексеевич Кропотов drkropotov@mail.ru

Введение. Выполнение сегментарной резекции нижней челюсти с экзартикуляцией и одномоментной реконструкцией является одной из актуальных проблем черепно-челюстно-лицевой хирургии. Для ее решения применяются ревааскуляризированные ауто трансплантаты (подвздошный, малоберцовый лоскуты), что позволяет выполнить замещение дефекта нижней челюсти и восстановить функцию сустава.

Цель исследования – оценить функциональные, эстетические и онкологические результаты фрагментарной резекции нижней челюсти с экзартикуляцией и одномоментной реконструкцией костными лоскутами.

Материалы и методы. В исследование включены 52 пациента, которым выполнена сегментарная резекция нижней челюсти с экзартикуляцией и одномоментной реконструкцией костными лоскутами. Если замещался только дефект ветви и суставной головки нижней челюсти, для реконструкции использовали подвздошный лоскут (5 случаев), при дефекте ветви и тела нижней челюсти – малоберцовый лоскут (47 случаев).

Результаты. Тотальный некроз лоскута отмечен в 1 (4,7 %) случае. Подвздошный ауто трансплантат моделировался с учетом размера дефекта ветви нижней челюсти (чаще всего до угла нижней челюсти), суставная головка формировалась из дистальной части. На малоберцовом ауто трансплантате выполнялась как минимум одна остеотомия в области угла нижней челюсти, на дистальной части ауто трансплантата формировалась суставная головка. Срок наблюдения за пациентами составил от 1 года до 5 лет. Прогрессирование заболевания в виде рецидива отмечено в 15 (34,9 %) случаях, в виде отдаленного метастазирования – в 6 (13,9 %).

Заключение. При небольших дефектах ветви нижней челюсти целесообразно использовать ревааскуляризированный подвздошный лоскут, при протяженном дефекте методом выбора является малоберцовый лоскут. Височно-нижнечелюстной сустав можно формировать из дистального конца костного ауто трансплантата с последующей его адаптацией в процессе функциональной нагрузки.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, реконструкция, подвздошный лоскут, малоберцовый лоскут

Для цитирования: Кропотов М.А., Саприна О.А., Доброхотова В.З., Штурма А.Д. Использование ревааскуляризированных костных лоскутов для реконструкции нижней челюсти при сегментарной резекции с экзартикуляцией в онкологической практике. Опухоли головы и шеи 2024;14(4):24–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-24-32>

Temporomandibular joint's and mandible reconstruction after segmental mandibulectomy in oncological practice

M.A. Kropotov¹, O.A. Saprina¹, V.Z. Dobrokhotova^{1,2}, A.D. Shturma¹

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

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Mikhail Alekseevich Kropotov drkropotov@mail.ru

Introduction. Segmental mandibulectomy with exarticulation and single-step reconstruction is an important problem of craniomaxillofacial surgery. Revascularized autotransplants (iliac crest, fibula free flaps) are used to reconstruct defects of the mandible and restore joint function.

Aim. To evaluate functional, esthetic and oncological results of fragmental mandibular resection with exarticulation and single-step reconstruction using bone flaps.

Materials and methods. The study included 52 patients who underwent segmental mandibular resection with exarticulation and single-step reconstruction using bone flaps. For defects of the ramus and head of the mandible, reconstruction was performed using iliac crest free flap (5 cases); defects of the ramus and body of the mandible, fibula free flap was used (47 cases).

Results. Total necrosis of the flap was observed in 1 (4.7 %) case. Iliac crest free flap was modelled taking into account the size of mandibular ramus defect (usually to the angle of the mandible), mandibular head was formed from the distal part. At least one osteotomy was performed on the autotransplant near the angle, on the distal part the head was formed. Follow-up period varied between 1 and 5 years. Disease progression in the form of recurrence was observed in 15 (34.9 %) cases, in the form of distant metastases in 6 (13.9 %) cases.

Conclusion. For small defects of the ramus of the mandible, revascularized iliac crest free flap should be used, for large defects the method of choice is fibula free flap. Temporomandibular joint can be formed from the distal end of a bone autotransplant with its subsequent adaptation during functional load.

Keywords: temporomandibular joint, reconstruction, iliac crest free flap, fibula free flap

For citation: Kropotov M.A., Saprina O.A., Dobrokhotova V.Z., Shturma A.D. Temporomandibular joint's and mandible reconstruction after segmental mandibulectomy in oncological practice. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):24–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-24-32>

Введение

В хирургическом лечении местно-распространенных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, неэпителиальных опухолей нижней челюсти, при остеомиелите и остеорадионекрозе нижней челюсти методом выбора является сегментарная резекция нижней челюсти [1, 2]. После ее выполнения возникает нарушение непрерывности нижнечелюстной дуги, ухудшаются функциональные показатели (жевание твердой пищи, глотание, артикуляция) и образуются эстетические дефекты челюстно-лицевого комплекса [3–5].

Наиболее значимые нарушения развиваются при экзартикуляции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), поскольку в этом случае дефект кости в анатомически более значимом участке имеет большую протяженность (до 126–168 мм), а возникающую выраженную деформацию сложнее скорректировать с восстановлением правильной межчелюстной окклюзии [6, 7]. Показанием для выполнения экзартикуляции ВНЧС является поражение ветви нижней челюсти и непосредственно суставного отростка [8]. При резекции нижней челюсти могут формироваться протяженные костные и мягкотканые дефекты, затрудняющие реабилитацию и снижающие качество жизни пациентов в связи со сложностями в профессиональной и коммуникативной сферах и выраженной социальной дезадаптацией.

При выборе оптимального метода лечения и способа реконструкции необходимо учитывать особенности пациентов со злокачественными опухолями: характер дефекта, предшествующее лечение и онкологический прогноз заболевания [9].

Одномоментная реконструкция имеет значительное преимущество независимо от применяемого метода — титановая реконструктивная пластина с суставной головкой [10] или реваскуляризированный костный лоскут + протез суставной головки [11]. С. Landes и соавт. при протяженных дефектах нижней челюсти вместе с суставной головкой рекомендуют использовать комбинацию реваскуляризированного лоскута (малоберцовый или подвздошный лоскуты) и протеза суставной головки, поскольку данный метод помогает достигнуть максимальной биосовместимости и высокого уровня заживления, а также быстро восстановить адекватную подвижность сустава, избежав развития анкилоза [12]. Однако авторы приводят только 2 личных наблюдения, а отсутствие группы сравнения делает их выводы малоубедительными. Упростить и при этом качественно усовершенствовать моделирование нижней челюсти и нижнечелюстного сустава помогает применение CAD/CAM-технологии (CAD/CAM — компьютерная поддержка моделирования/производства) [13–15]. Однако при восстановлении суставной головки протезом, выполненным по этой технологии и фиксированным к малоберцовому лоскуту, может развиваться такое осложнение, как резорбция суставной впадины [14].

А. Tarsitano и соавт. использовали CAD/CAM-технологию одновременно для моделирования малоберцового лоскута и изготовления реконструктивной пластины вместе с суставной головкой [13]. Такая единая конструкция в этом случае не только способствует восстановлению нижнечелюстного сустава, но и скрепляет фрагменты малоберцового лоскута между собой и фиксирует их к нижней челюсти. Если при производстве

протеза выявлялись поражение или деформация суставной головки, то использовалось отображение противоположной суставной головки. По мнению авторов, в случае сохраненного суставного мениска необходимость в применении протеза суставной впадины отпадает. Тщательное сшивание мягких тканей (суставная капсула, жевательные мышцы) вокруг суставной головки служит надежным методом профилактики ее миграции. Результаты анализа данных, полученных в группе, в которую вошли из 9 пациентов (5 – со злокачественными опухолями, 4 – с доброкачественными), продемонстрировали хорошие функциональные показатели (максимальное открывание рта, жевание твердой пищи). Только в 1 случае отмечалось смещение суставной головки кпереди от суставного бугорка.

L. Wang и соавт. сравнили функциональные результаты в группах пациентов с сохраненной суставной головкой, которым выполняли ее реконструкцию подвздошным лоскутом и у которых для замещения дефекта использовали замороженную суставную головку с удаленной нижней челюсти [16]. Авторы не выявили различий по объему движений нижней челюсти в этих группах, но отметили, что индекс нарушения функции сустава (DI) был ниже в группе сохраненной суставной головки. N. Hjelm и соавт. рекомендуют формировать ее на одном из концов трансплантата [2]. Также не выявлено функциональных различий в зависимости от типа формирования суставной поверхности (ауто-, аллогенная ткань или их комбинация). Авторы подчеркивают, что лучевая терапия (ЛТ) является предиктором ухудшения функции нижней челюсти после реконструкции [2].

На основании данных литературы и небольшого количества наблюдений можно сделать вывод об отсутствии единого мнения относительно оптимального метода реконструкции ВНЧС, особенно в онкологической практике, что подчеркивает необходимость анализа собственного клинического материала.

Цель исследования – оценить функциональные, эстетические и онкологические результаты фрагментарной резекции нижней челюсти с экзартикуляцией и одномоментной реконструкцией реваскуляризованными костными лоскутами.

Материалы и методы

В исследование включены 52 пациента (30 женщин, 22 мужчины), которым по поводу первичных и вторичных опухолей нижней челюсти выполнена сегментарная резекция нижней челюсти с экзартикуляцией височно-нижнечелюстного сустава и одномоментной реконструкцией реваскуляризованными костными лоскутами. Средний возраст больных составил 35,2 года (диапазон 13–72 года). У пациентов молодого возраста чаще всего встречались различные варианты сарком. Показаниями для выполнения подобного рода хирургических вмешательств являлись первичные

костные опухоли (35 случаев), когда объем операции был обусловлен онкологическими показаниями, плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта (17 случаев) при поражении альвеолярного отростка нижней челюсти с распространением до нижнечелюстного канала (10 случаев) и локализация опухоли в ретромолярной области с поражением нижней челюсти и распространением костной деструкции на ветвь и венечный отросток нижней челюсти (7 случаев). Непосредственное вовлечение суставной головки нижней челюсти в опухолевый процесс отмечено только у 3 (5,7 %) пациентов. Сроки наблюдения за пациентами составили от 1 до 5 лет.

Среди первичных костных опухолей в основном встречались неэпителиальные злокачественные опухоли (26 случаев), реже – доброкачественные опухоли (9 случаев). Среди злокачественных опухолей преобладали остеогенная саркома (18 больных) и хондросаркома (6 больных). В 1 случае наблюдалась радиоиндуцированная остеогенная саркома нижней челюсти, диагностированная через 8 лет после сочетанной ЛТ по поводу рака языка. У 2 пациентов была редкое новообразование – первичный плоскоклеточный рак нижней челюсти. Среди доброкачественных опухолей чаще всего встречались амелобластомы (7 (20 %) случаев). Морфологическая характеристика неэпителиальных первичных опухолей нижней челюсти представлена в табл. 1.

Таблица 1. Морфологическая характеристика первичных опухолей нижней челюсти

Table 1. Morphological characteristics of primary tumors of the mandible

Тип опухоли Tumor type	Число пациентов, n Number of patients, n
Злокачественные опухоли: Malignant tumors:	
хондросаркома chondrosarcoma	6
нейрогенная саркома neurogenic sarcoma	1
паростальная саркома parosteal sarcoma	1
остеосаркома osteosarcoma	16
первичный рак челюсти primary mandibular cancer	2
Доброкачественные опухоли: Benign tumors:	
гигантоклеточная опухоль giant cell tumor	2
амелобластома ameloblastoma	7
Всего Total	35

Первичные костные опухоли обнаружены либо в области тела нижней челюсти с распространением

на ее ветвь (у 20 пациентов), либо непосредственно в области ветви нижней челюсти (у 8 пациентов). В 7 случаях зафиксировано субтотальное поражение нижней челюсти.

В группе пациентов с морфологическим диагнозом «рак слизистой оболочки полости рта» (17 (32,7 %) случаев) чаще всего встречались плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта (13 случаев) и аденокистозный рак (4 случая). Метастазы в лимфатических узлах шеи (N1) при плоскоклеточном раке выявлены в 5 (38,5 %) случаях.

Неoadьювантное лекарственное противоопухолевое лечение или химиолучевую терапию на первом этапе получили 7 из 13 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта с распространением на нижнюю челюсть. Остальным 6 больным хирургическое лечение выполнено на первом этапе комплексного лечения.

Объем мягкотканной резекции зависел от распространенности плоскоклеточного рака по слизистой оболочке полости рта и окружающим мягким тканям или от распространенности мягкотканного компонента первично-костной опухоли при разрушении кортикальной пластинки челюсти и поражении окружающих тканей. Необходимо подчеркнуть, что при выполнении операции по возможности следует сохранять капсулу сустава, суставной мениск и жевательную группу мышц для последующего использования данных анатомических структур в фиксации суставного конца костного лоскута в суставной впадине.

Таблица 2. Выбор вида свободных реваскуляризированных аутотрансплантатов в зависимости от дефекта челюсти, n (%)

Table 2. Selection of free revascularized autotransplants depending on mandibular defect, n (%)

Дефект Defect	Подвздошный лоскут Iliac crest free flap	Малоберцовый лоскут Fibula free flap
Ветвь нижней челюсти Mandibular ramus	5 (9,6)	3 (5,8)
Ветвь + тело нижней челюсти Ramus + body of the mandible	—	35 (67,3)
Субтотальный дефект Subtotal defect	—	9 (17,3)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	5 (9,6)	47 (90,4)

В анализируемой серии клинических наблюдений оптимальным способом реконструкции как непосредственно нижней челюсти, так и ВНЧС было использование реваскуляризированных костных лоскутов, обеспечивающих взаимную остеоинтеграцию с фраг-

ментом нижней челюсти, функцию сустава, возможность применения в послеоперационном периоде ЛТ и низкую частоту развития осложнений. При изолированном дефекте только ветви нижней челюсти применяли подвздошный костный аутотрансплантат (5 (9,6 %) случаев). Малоберцовый лоскут использовали при протяженных дефектах нижней челюсти (ветвь + тело или субтотальный дефект) (47 (90,4 %) случаев) (табл. 2).

Пример реконструкции нижней челюсти и ВНЧС с использованием реваскуляризированных костных лоскутов представлен на рис. 1–11.

В нашем исследовании не применялся протез суставной головки из-за риска развития послеоперационных осложнений, поскольку большинство пациентов получали ЛТ или лекарственную терапию, что влияло на процесс заживления. В зависимости от формы и размера удаляемой части нижней челюсти выполнялось моделирование малоберцового лоскута с последующей установкой суставного конца костного аутотрансплантата в ранее прошитую суставную впадину. Формирование нового сустава из малоберцового или подвздошного аутотрансплантата осуществлялось за счет фиксации его мышечной муфты с оставшейся после резекционного этапа суставной капсулой (см. рис. 8).



Рис. 1. Внешний вид пациентки П., 34 лет, клинический диагноз: рак слизистой оболочки правой ретромолярной области. Состояние после химиолучевого лечения по месту жительства, продолженный рост опухоли

Fig. 1. Appearance of female patient P., 34 years, clinical diagnosis: cancer of the mucosa of the right retromolar area. Condition after chemoradiation therapy at the place of residence, continued tumor growth



Рис. 2. Пациентка П., 34 лет, клинический диагноз: рак слизистой оболочки правой ретромолярной области. Состояние после химиолучевого лечения по месту жительства, продолженный рост опухоли. Тризм III степени

Fig. 2. Female patient P., 34 years, clinical diagnosis: cancer of the mucosa of the right retromolar area. Condition after chemoradiation therapy at the place of residence, continued tumor growth. Grade III trismus

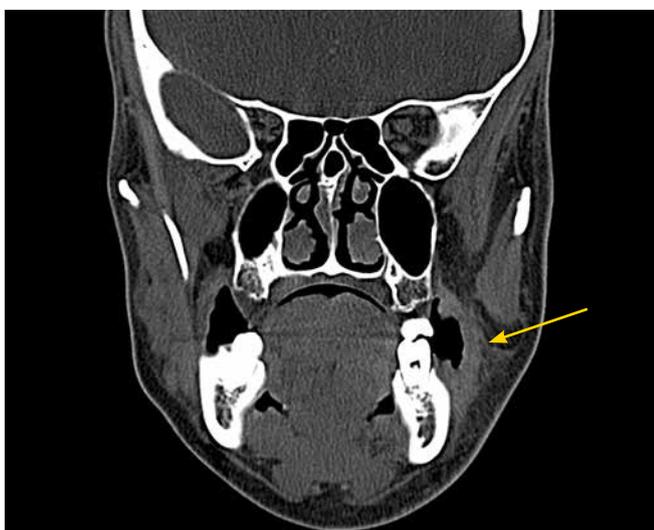


Рис. 3. Компьютерная томография челюстно-лицевой области с внутривенным контрастированием, коронарная проекция. Отмечаются участки патологического накопления контраста в области мягких тканей щеки, верхней и нижней челюстей и утолщение тканей (указано стрелкой)

Fig. 3. Intravenous contrast-enhanced computed tomography of the maxillofacial region, coronal projection. An area of pathological contrast accumulation in buccal soft tissues, maxilla and mandible, and tissue thickening are observed (arrow)

Другой конец костного аутотрансплантата фиксировали к фрагменту нижней челюсти реконструктивной пластиной или мини-пластиной. Далее следовал этап формирования микрососудистых анастомозов. Моделирование нижней челюсти в данном случае являлось довольно трудоемким и не всегда анатомически точным

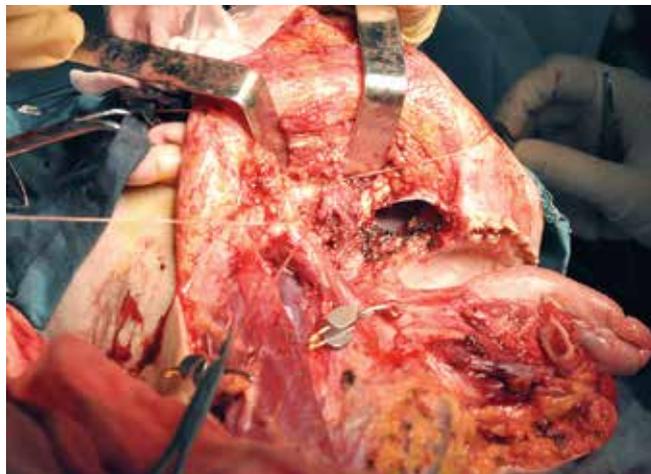


Рис. 4. Вид раны после фрагментарной резекции нижней челюсти с удалением височно-нижнечелюстного сустава

Fig. 4. Wound after fragmentary mandibulectomy with resection of the temporomandibular joint

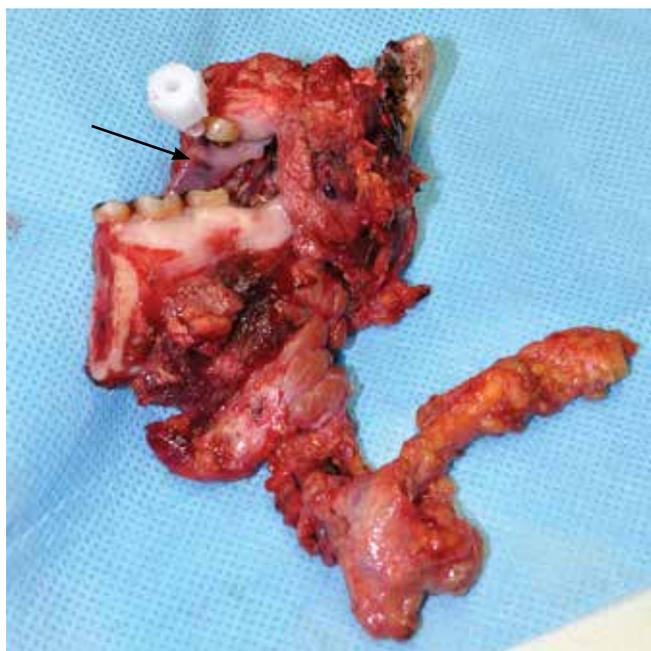


Рис. 5. Макропрепарат: удаленные единым блоком часть правой верхней челюсти, правая половина нижней челюсти с суставом, клетчатка шеи справа. На слизистой оболочке правой щеки – опухолевая язва (указано стрелкой)

Fig. 5. Gross specimen: en bloc resected part of the right maxilla, right half of the mandible with the joint, cellular tissue of the neck on the right. Tumor ulcer on the mucosa of the right cheek (arrow)

процессом, что в 3 случаях потребовало коррекции лоскута для устранения возникшего нарушения прикуса.

С 2018 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина применяется компьютерное планирование, с помощью

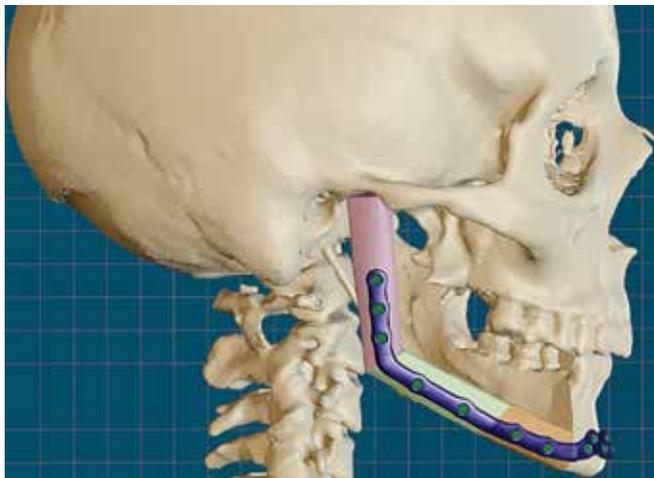


Рис. 6. Использование CAD/CAM-технологии при компьютерном моделировании малоберцового аутотрансплантата (CAD/CAM – компьютерная поддержка моделирования/производства)

Fig. 6. Application of CAD/CAM technology in computer modeling of fibula autotransplant (CAD/CAM stands for computer-aided design/manufacturing)

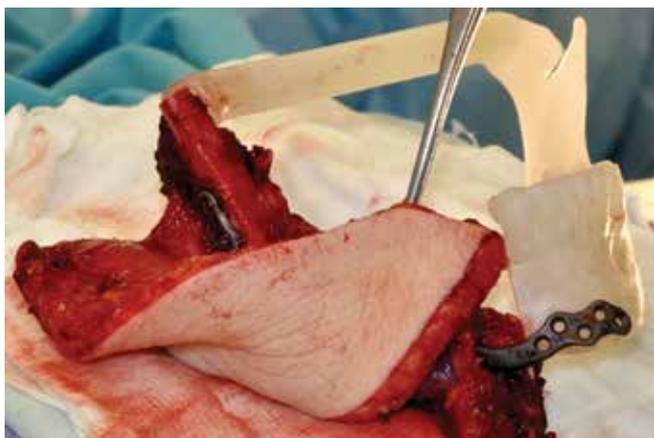


Рис. 7. Смоделированный по шаблонам малоберцовый лоскут, фиксированный к реконструктивной пластине

Fig. 7. Fibula flap modelled using templates and fixed on a reconstructive plate

которого этапы резекции и моделирования выполняются по заранее изготовленным шаблонам (см. рис. 6). Этот подход устраняет необходимость в дополнительных вмешательствах для коррекции лоскутов и позволяет создавать индивидуальные решения для каждого пациента, обеспечивая оптимальные анатомические и функциональные результаты операции. По данной методике прооперированы 29 (55,8 %) пациентов; ни в одном случае не потребовалась коррекция ауто-трансплантата.

Результаты

Выявлено, что формирование ВНЧС описанным выше способом позволяет надежно фиксировать ауто-трансплантат в области суставной впадины. Подвижность и функциональность сустава восстанавливают-

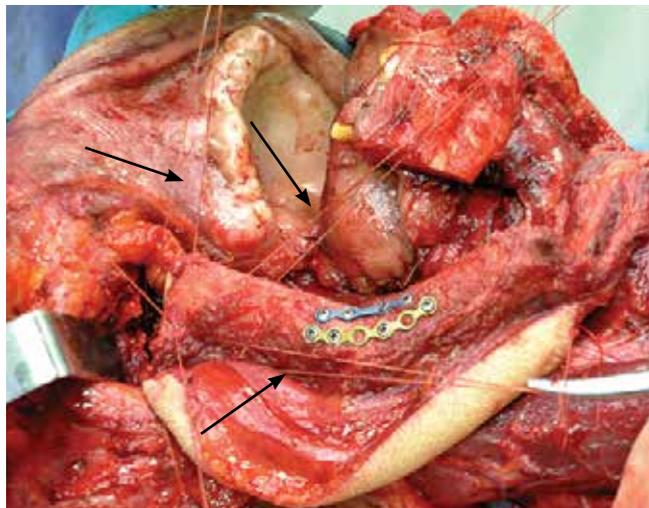


Рис. 8. Этапы фиксации сустава неочелюсти

Fig. 8. Stages of neomandible joint fixation

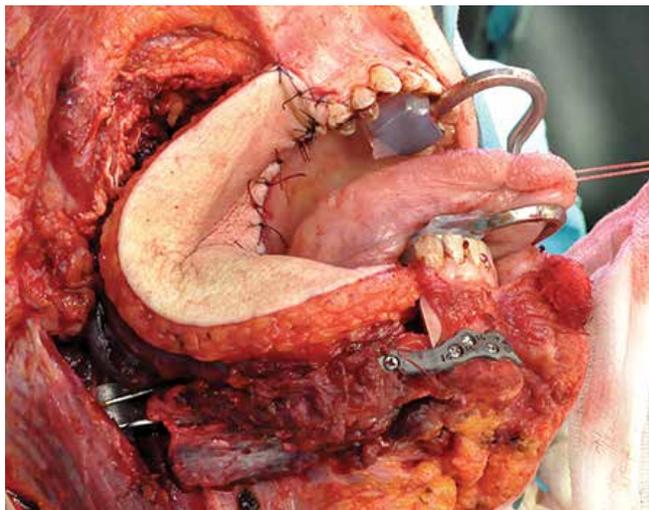


Рис. 9. Установленная в суставную впадину неочелюсть, фиксированная к фрагменту нижней челюсти. Мягкотканый компонент лоскута замещает слизистую оболочку полости рта

Fig. 9. Neomandible installed into the joint, fixed to a fragment of the mandible. Soft-tissue component of the flap replaces oral mucosa

ся за счет правильной анатомической конфигурации нового сустава и сохранности мышечных структур. В каждом из рассмотренных случаев, независимо от примененного метода моделирования лоскута, не отмечена миграция головки аутотрансплантата из суставной впадины. Различные функциональные и эстетические нарушения возникли в 11 (21,2 %) случаях. В их числе тризма I степени (3 (5,8 %) случая), парез краевой ветви лицевого нерва (3 (5,8 %) случая), деформации нижней зоны лица вследствие удаления значительного мягкотканного компонента при местно-распространенном опухолевом процессе (5 (9,6 %) случаев). Хорошие результаты по восстановлению функции нижней



Рис. 10. Послеоперационные результаты: а – внешний вид пациентки П., 34 лет, через 1 год после операции. Контуры нижней части лица восстановлены с сохранением исходной высоты и симметрии нижней и средней зон лица; б – правильная окклюзия верхней и нижней челюстей; в – открывание рта в полном объеме

Fig. 10. Postoperative results: a – appearance of female patient P., 34 years, 1 year after surgery. Contours of the lower part of the face were restored with preservation of the initial height and symmetry of the lower and middle zones of the face; б – correct occlusion of the maxilla and mandible; в – full opening of the mouth



Рис. 11. Ортопантомограмма. За счет малоберцового лоскута восстановлены правильные анатомические взаимоотношения в челюстно-лицевой области и височно-нижнечелюстном суставе. Правильные фиксация неочелюсти и позиция оставшейся нижней челюсти

Fig. 11. Orthopantomogram. Using fibula free flap, correct anatomical relationship in the maxillofacial area and temporomandibular joint were restored. Correct fixation of the neomandible and position of the remaining mandible

челюсти отмечены за счет ранней активизации жевания, артикуляции и открывания рта, что во многом обусловлено применением вышеописанной методики формирования височно-нижнечелюстного сустава.

Онкологические результаты представлены в табл. 4. У пациентов с доброкачественными опухолями рецидивы не были выявлены ни в одном случае.

При злокачественных опухолях прогрессирование заболевания отмечено у 21 (48,8 %) пациента. При эпителиальных опухолях преимущественно наблюдался рецидив первичной опухоли (в 8 (47,1 %) случаях). При неэпителиальных злокачественных опухолях выявлены как рецидивы (7 (26,9 %) случаев), так и отдаленные метастазы в легкие (5 (19,2 %) случаев).

Заключение

Методом выбора реконструкции после сегментарной резекции нижней челюсти с удалением ВНЧС является применение ревазуляризированного костного аутотрансплантата. Описанный метод позволяет

Таблица 4. Онкологические результаты лечения, n (%)

Table 4. Oncological results of treatment, n (%)

Тип опухоли Tumor type	Рецидив Recurrence	Отдаленные метастазы Distant metastases	Всего Total
Эпителиальные опухоли (n = 17) Epithelial tumors (n = 17)	8 (47,1)	1 (5,9)	9 (53,0)
Неэпителиальные опухоли (n = 26) Non-epithelial tumors (n = 26)	7 (26,9)	5 (19,2)	12 (46,2)
Всего (n = 43) Total (n = 43)	15	6	21 (48,8 %)

сформировать правильную геометрию нижней зоны лица, анатомическую конфигурацию в области ВНЧС и при этом сохранить функцию нижней челюсти и сустава. Использование CAD/CAM-технологии позво-

ляет упростить процесс моделирования и адаптации аутотрансплантата с высокой анатомической точностью, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2013. Paches A.I. Tumors of the head and neck. Moscow, 2013 (In Russ.).
2. Hjeltn N., Ortlip T.E., Topf M. Functional outcomes of temporomandibular joint reconstruction with vascularized tissue. *Am J Otolaryngol* 2019;40(5):691–5. DOI: 10.1016/j.amjoto.2019.06.004
3. Shah J.P., Lydian W. Treatment of cancer of the head and neck. *CA Cancer J. Clin* 1995;45(6):352–68. DOI: 10.3322/canjclin.45.6.352
4. Пейпл А.Д. Пластическая и реконструктивная хирургия лица. М.: Бином, 2007. 956 с. Papeł A.D. Plastic and reconstructive surgery of the face. Moscow: Binom, 2007. 956 p. (In Russ.).
5. Brown J.S., Barry C., Ho M. et al. A new classification for mandibular defects after oncological resection. *Lancet Oncol* 2016;17(1):e23–30. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00310-1
6. Bak M., Jacobson A.S., Buchbinder D., Urken M.L. Contemporary reconstruction of the mandible. *Oral Oncol* 2010;46(2):71–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.006
7. Hanasono M.M., Zevalos J.P., Skoracki R.J. et al. A prospective analysis of bony versus soft tissue reconstruction for posterior mandibular defects. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(5):1413–21. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181d62aef
8. Daniele E., Browne J.D. Minimizing complications in the use of titanium condylar head reconstruction prosthesis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(3):344–50. DOI: 10.1016/j.otohns.2003.09.028
9. Матякин Е.Г. Реконструктивная пластическая хирургия при опухолях головы и шеи. В кн.: Опухоли головы и шеи: европейская школа онкологов. М., 1993. Matyakin E.G. Reconstructive plastic surgery for head and neck tumors. In: Tumors of the head and neck: European School of Oncologists, Moscow, 1993. (In Russ.).
10. Marx R.E., Gillo J.E., Broumand V. et al. Outcome analysis of mandibular condylar replacement in tumor and trauma reconstruction: a prospective analysis of 131 cases with long term follow-up. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(12):2515–23. DOI: 10.1016/j.joms.2007.12.005
11. Carlson E.R. Disarticulation resections of the mandible: a prospective review of 16 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(2):176–81. DOI: 10.1053/joms.2002.29815
12. Landes C., Korzinskas T., Dehner J.F. et al. One stage microvascular mandible reconstruction and alloplastic TMJ prosthesis. *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42(1):28–34. DOI: 10.1016/j.jcms.2013.01.043
13. Tarsitano A., Del Corso G., Ciocca L. et al. Mandibular reconstructions using computer-aided design/computer-aided manufacturing: a systemic review of a defect-based reconstructive algorithm. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(9):1785–91. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.08.006
14. Ciocca L., Tarsitano A., Marchetti C. et al. A CAD/CAM-prototyped temporomandibular condyle connected to a bony plate to support a free fibula flap in patients undergoing mandibulectomy: a pilot study with 5 years of follow up. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(7):811–9. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.04.030
15. Ritschl L.M., Muckle T., Fichter A. et al. Functional outcome of CAD/CAM assisted versus conventional microvascular fibular free flap reconstruction of the mandible: a retrospective study of 30 cases. *J Reconstruct Microsurg* 2017;18(4):1055–60. DOI: 10.1055/s-0036-1597823
16. Wang L., Liu K., Shao Z. et al. Management of the condyle following the resection of tumours of the mandible. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;46(10):1252–6. DOI: 10.1016/j.ijom.2017.04.029

Вклад авторов

М.А. Кропотов: диагностика, определение тактики лечения, проведение резекционного и реконструктивного этапов операций, анализ данных литературы, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

О.А. Саприна: разработка исследования, руководство исследованием, научное редактирование;

В.З. Доброхотова: диагностика, проведение хирургических вмешательств, курация пациентов, поиск источников литературы, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала, редактирование;

А.Д. Штурма: поиск источников научной литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.A. Kropotov: diagnosis, determination of treatment tactics, resection and reconstructive stages of operations, analysis of literature data, article writing, preparation of illustrative material;

O.A. Saprina: research development, research management, scientific editing;

V.Z. Dobrokhotova: diagnostics, surgical interventions, patient supervision, search for literature sources, article writing, preparation of illustrative material, editing;

A.D. Shturma: search for sources of scientific literature, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>

А.Д. Штурма / A.D. Shturma: <https://orcid.org/0009-0001-8664-9972>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 17.11.2024. **Принята к публикации:** 11.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.
Article submitted: 17.11.2024. **Accepted for publication:** 11.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-33-41>

Опухоли орбиты и параорбитальной зоны: 20-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина

Т.Р. Андреев^{1,2}, М.А. Кропотов³, Р.И. Азизян³, А.М. Мудунов^{1,4}, В.З. Доброхотова^{1,4}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ООО «Рисерч Лаб»; Россия, 127521 Москва, ул. Анненская, 21, стр. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 143081 Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Тимофей Романович Андреев Tandreev1@yandex.ru

Введение. Новообразования орбиты и параорбитальной зоны в большинстве случаев представлены опухолями кожи век, кожи параорбитальной области и параназальных слизистых оболочек. Наиболее частыми гистологическими типами данной патологии являются плоскоклеточная и базальноклеточная карциномы. К основным показаниям к экзентерации орбиты относятся опухолевое поражение экстраокулярных мышц или верхушки глазницы и необратимая утрата зрения пораженным глазом на момент планирования операции. В том случае, если этих патологий нет, рекомендуется проведение органосохраняющей операции. При резекции опухолей орбиты и параорбитальной зоны (в том числе орбитальной экзентерации) возникают косметические и функциональные дефекты, поэтому применять хирургическое лечение новообразований этой зоны следует только при невозможности или неэффективности других методов.

Цель исследования – проанализировать опыт резекций опухолей области орбиты и параорбитальной зоны, а также оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения данной патологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных больных с опухолями орбиты и параорбитальной зоны, которым с 2003 по 2023 г. выполнены органосохраняющие операции или экзентерации.

Результаты. Общая 5-летняя выживаемость пациентов составила 55 %. Она различалась в зависимости от ряда факторов. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости отмечены при базальноклеточной карциноме кожи век и параорбитальной зоны (83 %), наихудшие – при плоскоклеточной карциноме (34 %) и меланоме (41 %). При ограниченных опухолевых поражениях (T1) этот показатель составил 76 %, при местно-распространенных процессах (T4) – 43 %.

Заключение. Новообразования орбиты и параорбитальной зоны характеризуются разнообразием морфологических форм и локализаций опухолевого процесса, что требует мультидисциплинарного подхода к лечению и реабилитации пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: орбита, параорбитальная область, экзентерация орбиты, реконструкция, онкология

Для цитирования: Андреев Т.Р., Кропотов М.А., Азизян Р.И. и др. Опухоли орбиты и параорбитальной зоны: 20-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Опухоли головы и шеи 2024;14(4):33–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-33-41>

Tumors of the orbit and periorbital region: 20-year experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

T.R. Andreev^{1,2}, M.A. Kropotov³, R.I. Azizyan³, A.M. Mudunov^{1,4}, V.Z. Dobrokhotova^{1,4}

¹Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Research Lab; Bld. 1, 21 Annenskaya St., Moscow 127521, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁴Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia

Contacts: Timofey Romanovich Andreev Tandreev1@yandex.ru

Introduction. Neoplasms of the orbit and periorbital region are usually represented by tumors of the eyelid skin, skin of the periorbital region, and paranasal mucosa. The most common histological types of this pathology are squamous cell and basal cell carcinomas. The main indications for orbital exenteration are tumor lesions in the extraocular muscles and orbital apex and irreversible vision loss in the affected eye at the time of surgery planning. In the absence of these pathologies, organ-sparing surgery is recommended. Resection of orbital and periorbital tumors (including orbital exenteration) leads to cosmetic and functional defects, therefore surgical treatment of this area should be performed only if other methods are impossible or ineffective.

Aim. To analyze the experience of resection of orbital and periorbital tumors and to evaluate short- and long-term results of surgical treatment of this pathology.

Materials and methods. Retrospective analysis of patients with tumors of the orbit and periorbital region who underwent organ-sparing and exenteration surgeries between 2003 and 2023 was performed.

Results. Overall 5-year survival was 55 %. It varied depending on a number of factors. The best 5-year survival rates were observed for basal cell carcinoma of the eyelid skin and periorbital region (83 %), the worst for squamous cell carcinoma (34 %) and melanoma (41 %). For localized tumors (T1), overall survival was 76 %, for locally advanced (T4) – 43 %.

Conclusion. Orbital and periorbital neoplasms are characterized by a variety of tumor morphological types and locations which requires multidisciplinary approach to treatment and rehabilitation of patients with this pathology.

Keywords: orbit, periorbital region, orbital exenteration, reconstruction, oncology

For citation: Andreev T.R., Kropotov M.A., Azizyan R.I. et al. Tumors of the orbit and periorbital region: 20-year experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):33–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-33-41>

Введение

Опухоли орбиты и параорбитальной зоны составляют небольшую часть новообразований органов головы и шеи и редко являются предметом научных исследований. Существует мнение, что лечением данной патологии должны заниматься профильные специалисты – офтальмоонкологи. Такая точка зрения отчасти верна. В 2020 г. насчитывалось 1153 пациента со злокачественными новообразованиями орбиты и параорбитальной зоны; данная патология составила 0,18 % всех злокачественных опухолей в России. Большинство больных с такими злокачественными опухолями первично обращаются именно к офтальмологам (офтальмоонкологам) [1]. Однако у 12–15 % пациентов онкологическое заболевание диагностируется на III–IV стадии [2], когда опухолевый процесс можно характеризовать как местно-распространенный. Лечение такой патологии выходит за рамки компетенции офтальмологов (офтальмохирургов), и больные обращаются к специалистам по опухолям головы и шеи, которые занимаются также лечением рецидивов.

Редкость новообразований орбиты и параорбитальной зоны, многообразие морфологических форм и локализаций опухолей, недостаточная осведомленность специалистов о возможностях органосохраняющих операций и использовании реконструктивных методик послужили основанием для написания этой статьи.

Цель исследования – проанализировать опыт резекций опухолей области орбиты и параорбитальной зоны, а также оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения данной патологии.

Орган зрения очень важен с функциональной и косметической точек зрения, так как до 80 % информации о внешнем мире человек получает через зрительный анализатор. Глаз – это анатомически и функционально очень сложноустроенный орган. Поэтому при злокачественных опухолях орбиты и параорбитальной зоны почти всегда (в 90 % случаев) требуется проведение радикальной операции – экзентерации орбиты. Впервые такое хирургическое вмешательство описал в 1583 г. Георг Бартиш, но понимание данной операции и техника ее выполнения мало изменились с тех пор.

В ходе анализа литературы, посвященной данной проблеме, мы выявили, что за большой период времени в ведущих специализированных клиниках мира накоплено не так много наблюдений (не более 100 за 20 лет). Чаще всего встречаются опухоли век, реже – опухоли орбиты и ее структур [3–8].

Подавляющее большинство экзентераций орбиты проводятся для лечения онкологического заболевания. G. V. Bartley и соавт. сообщили, что в 100 из 102 случаев такие хирургические вмешательства выполнены в связи со злокачественными опухолями [8]. Это подтверждается результатами других исследований. По данным P. S. Levin и соавт., экзентерации орбиты проведены 93 пациентам со злокачественными новообразованиями из 99 [7], по данным С. Mohr и J. Esser – 74 из 77 [4], по данным I. Rahman и соавт. – 64 из 69 [3].

По мнению авторов, наиболее часто встречался базальноклеточный рак кожи (44 % случаев), реже – меланома века, придаточных пазух и глазного яблока

с экстрасклеральным распространением, плоскоклеточный рак. Названные гистологические типы опухолей наблюдаются в 73 % случаев и требуют проведения экзентерации. В ряде крупных исследований сообщалось о различной частоте встречаемости базальноклеточного рака кожи. Так, по данным J.E. Rathbun и соавт. [6] — 14 (29 %) в серии из 48 экзентераций, G.V. Bartley и соавт. — 21 (21 %) в серии из 100 экзентераций [8], С. Mohr и J. Esser — 6 (8 %) в серии из 74 экзентераций [4], P.S. Levin и J.J. Dutton — 8 (8 %) в серии из 99 экзентераций [7].

В исследовании I. Rahman и соавт. [3] в 23 (82 %) случаях из 28 экзентерации проводились по поводу орбитальной инвазии базальноклеточной карциномы у пациентов с продолженным ростом опухоли. Аналогичные данные получены G.V. Bartley и соавт. (80 % случаев) [8]. I. Rahman и соавт. [3] также отметили значительное увеличение числа экзентераций, проводимых в связи с орбитальной инвазией базальноклеточного рака кожи. С 1 января 2003 по апрель 2004 г. экзентерации выполнены в 11 из 17 случаев орбитального инвазивного базальноклеточного рака, с 1991 г. по 2002 г. — в 17 из 47. I. Rahman и соавт. [3] также отметили тенденцию к увеличению числа пациентов, получавших лечение до экзентерации.

При опухолях медиального угла глаза наблюдается высокая частота возникновения рецидивов, что подтверждено в исследовании I. Rahman и соавт. [3]: в 12 случаях из 23 рецидив был вызван поражениями медиального угла глаза, что потребовало экзентерации. Вероятнее всего, это связано со сложностью резекции в данной зоне. Во многих случаях можно было избежать экзентерации орбиты при раннем начале лечения. Неадекватное наблюдение, пренебрежительное отношение пациента к заболеванию приводят к тому, что опухоли орбиты выявляют на поздних стадиях [4, 9].

Показанием к экзентерации орбиты является наличие первичной или рецидивирующей опухоли, которая инвазирует как минимум одну из следующих структур: верхушка глазницы, периорбитальная область, ретробульбарная клетчатка, экстраокулярные мышцы, конъюнктивы и склера. Кроме того, данное хирургическое вмешательство может быть паллиативным в ситуациях, когда опухоль является причиной возникновения болевого синдрома или снижает качество жизни пациента [10]. Некоторые исследователи предлагают проводить экзентерацию орбиты при инвазии параназальной злокачественной опухоли в ткани орбиты, наличии злокачественного образования кожи век с вовлечением конъюнктивы, рецидивирующей злокачественной опухоли, находящейся в непосредственной близости от содержимого орбиты, требующей адекватных краев резекции, массивного поражения орбиты опухоли и неконтролируемой боли [11].

Экзентерация орбиты включает резекцию глазного яблока, экстраокулярных мышц, ресниц, а также час-

тичное удаление век, орбитальной жировой клетчатки и периорбитальной области. Энуклеация орбиты включает резекцию глазного яблока (в том числе удаление его содержимого, роговицы и склеры), иссечение зрительного нерва и экстраокулярных мышц. При выполнении данного хирургического вмешательства орбитальные мышцы, периорбитальная клетчатка, веки, ресницы и кости, окружающие глазницу, не включаются в блок резецируемых тканей. Эвисцерация орбиты представляет собой удаление содержимого глазного яблока (в некоторых случаях включая роговицу), при этом склера остается нетронутой, не нарушается ее прикрепление к экстраокулярным мышцам. При выполнении этой операции экстраокулярные мышцы и зрительный нерв также не включаются в блок резецируемых тканей [12].

Эвисцерация орбиты чаще проводится после локализованных травматических повреждений глазного яблока, при которых оно поражено и функция зрения нарушена, но склера, экстраокулярные мышцы и окружающие структуры сохранены. Данная операция выполняется при небольших внутриглазных опухолях, не характеризующихся агрессивным течением. Энуклеация и экзентерация орбиты могут проводиться после обширных травматических поражений, но чаще (более чем в 90 % случаев) эти хирургические вмешательства осуществляют для удаления опухолевого образования, проникающего в структуры орбиты [13].

Экзентерация орбиты может быть субтотальной, тотальной или расширенной. Стандартным объемом резекции тканей при выполнении такого хирургического вмешательства является удаление глазного яблока, век, конъюнктивы и всего содержимого орбиты, включая периорбиту. Расширенная экзентерация может включать резекцию костных стенок орбиты, прилегающих тканей придаточных пазух носа и/или оболочки головного мозга. Субтотальная экзентерация предполагает удаление глазного яблока, конъюнктивы и экстраокулярных мышц без поднадкостничной диссекции [14]. Субтотальная экзентерация с сохранением объема тканей орбиты, век или конъюнктивы может облегчить использование орбитальных и глазных протезов, что способствует ускоренному заживлению, меньшему количеству осложнений, а также улучшению эстетических и функциональных результатов. Убедительных доказательств того, что частота возникновения местного рецидива опухоли или риск системного метастазирования выше при субтотальной экзентерации, нет. Однако возможность обнаружения локального орбитального рецидива при физикальном обследовании может быть затруднена в связи с сохранением тканей орбиты или выполнением реконструкции [15]. Также описана техника экзентерации с сохранением века с сокращением времени заживления и улучшением косметических результатов [16].

Для ознакомления были доступны истории болезни всех пациентов. Всего в исследуемую группу вошли 141 женщина и 138 мужчин. На момент операции средний возраст больных составил 61,3 года (диапазон 19–88 лет). Чаще всего встречались опухоли орбиты (150 (54 %) случаев), реже – опухоли, вторично поражающие эту зону (126 (45 %) случаев). В 3 (1 %) случаях отмечалось метастатическое поражение орбиты.

В большинстве случаев наблюдались эпителиальные опухоли (191 (68,5 %) случаев), реже – меланомы (34 (12 %) случая) и различного вида саркомы (31 (11 %) случаев). У 23 (8,5 %) пациентов были новообразования других гистологических типов и доброкачественные опухоли. Эпителиальные опухоли представлены в основном плоскоклеточным (86 случаев) и базальноклеточным (65 случаев) раком. Эти поражения чаще всего были обусловлены раком параназальных синусов с распространением на костные структуры орбиты (84 (30 %) случая) или распространенным поражением кожи век (55 (20 %) случаев). Реже встречались злокачественные опухоли из малых слюнных желез (аденокарциномы) (27 (10,5 %) случаев) и другие виды железистого рака (14 (7,3 %) случаев). Среди неэпителиальных опухолей чаще наблюдались остеогенные новообразования (11 случаев) и хондросаркомы (5 случаев), которые поражали верхнюю челюсть, скуловую кость или основание черепа и распространялись на ткани орбиты. Меланомы (34 случая) у большинства пациентов развивались непосредственно из тканей глаза. Распространенность различных гистологических типов опухолей представлена в табл. 2.

Значительную часть когорты (136 (49 %) случаев) составили пациенты с рецидивом после проведенного ранее хирургического (44 случая), комбинированного (31 случая) или химиолучевого (24 случая) лечения (табл. 3).

У большинства пациентов (66 % случаев) опухолевое поражение было местно-распространенным и соответствовало стадиям T3 и T4 по классификации Tumor, Nodus and Metastasis. Заболевание стадий T1 и T2 наблюдалось в 9 и 19 % случаев соответственно. В ходе исследования обнаружено, что для опухолевых поражений данной локализации не характерно лимфогенное метастазирование (23 (8 %) случая) в связи с тем, что в орбите не представлены лимфатические сосуды. Из этого следует, что при таких новообразованиях, если лимфатические узлы шеи не поражены, нет необходимости превентивно выполнять шейную лимфодиссекцию. Однако нужно отметить, что метастатическое поражение лимфатических узлов шеи наблюдалось у 19 пациентов, у 10 из которых выявлен рак верхнечелюстной пазухи.

Распространенность опухолей орбиты и параорбитальной области представлена на рис. 1.

Экзентерация орбиты выполнена 116 пациентам, органосохраняющая операция – 163, резекция костных

Таблица 2. Распространенность различных гистологических типов опухолей орбиты и параорбитальной области

Table 2. Incidence of various histological types of orbital and periorbital tumors

Тип опухоли Tumor type	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Плоскоклеточная карцинома Squamous cell carcinoma	85	29
Базальноклеточная карцинома Basal cell carcinoma	64	23
Меланома Melanoma	34	12
Аденокарцинома Adenocarcinoma	27	10
Остеогенная саркома Osteogenic sarcoma	11	4
Лимфома Lymphoma	5	2
Низкодифференцированная карцинома Poorly differentiated carcinoma	5	2
Хондросаркома Chondrosarcoma	5	2
Лейомиосаркома Leiomyosarcoma	4	1,5
Мукоэпидермоидная карцинома Mucoepidermoid carcinoma	3	1
Синовиальная саркома Synovial sarcoma	3	1
Веретенноклеточная саркома Spindle cell sarcoma	3	1
Переходноклеточная карцинома Transient cell carcinoma	2	0,7
Дерматофибросаркома Dermatofibrosarcoma	2	0,7
Рабдомиосаркома Rhabdomyosarcoma	2	0,7
Плеоморфная аденокарцинома Pleiomorphic adenocarcinoma	2	0,7
Миоэпидермальная карцинома Myoepidermal cell carcinoma	1	0,5
Почечноклеточная карцинома Renal cell carcinoma	1	0,5
Миксофибросаркома Myxofibrosarcoma	1	0,5
Глиома Glioma	1	0,5
Одонтогенная карцинома Odontogenic carcinoma	1	0,5
Доброкачественные опухоли Benign tumors	12	4,2
Неопухолевая патология Non-tumor pathology	5	2
Всего <i>Total</i>	279	100

Таблица 3. Распределение пациентов с рецидивом опухоли орбиты и параорбитальной области в зависимости от вида предшествующего лечения

Table 3. Distribution of the patients with recurrent orbital and periorbital tumors per the type of previous treatment

Лечение Treatment	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Хирургическое лечение Surgical treatment	44	32
Комбинированное лечение Combination treatment	31	23
Химиолучевое лечение Chemoradiation	24	18
Лучевая терапия Radiotherapy	21	15
Комплексное лечение Integrated treatment	9	7
Химиотерапия Chemotherapy	7	5
Всего Total	136	100

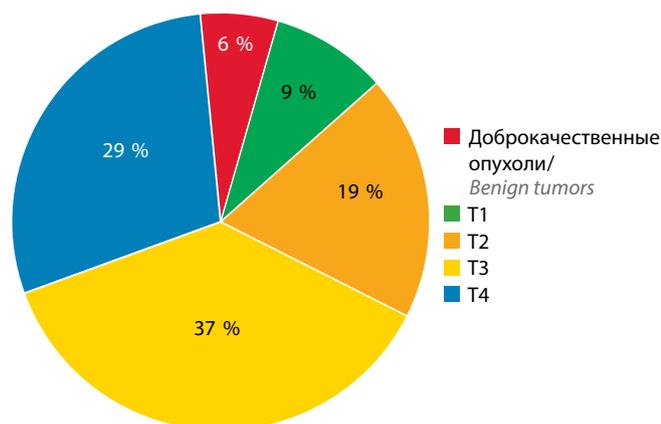


Рис. 1. Распространенность опухолей орбиты и параорбитальной области

Fig. 1. Advancement of orbital and periorbital tumors

структур орбиты и параорбитальной области – 89, резекция мягких тканей исследуемой области – 74. При поражении костей основания черепа в 6 случаях проведена краниофациальная резекция с привлечением нейрохирургов. В 50 % случаев она сопровождалась экзентерацией орбиты, в оставшихся 50 % случаев удалось сохранить глаз.

Распределение пациентов в зависимости от вида хирургического лечения представлено в табл. 5.

Исходя из нашей практики, показаниями к экзентерации были поражение экстраокулярных мышц и/или

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от локализации метастатического поражения

Table 4. Patient distribution per the location of metastatic lesions

Локализация Location	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Лимфатические узлы шеи Cervical lymph nodes	17	74
Лимфатические узлы шеи + околоушная слюнная железа Cervical lymph nodes + parotid salivary gland	2	9
Околоушная слюнная железа Parotid salivary gland	2	9
Забрюшинные лимфатические узлы Retroperitoneal lymph nodes	1	4
Печень Liver	1	4
Всего Total	23	100

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от вида хирургического лечения

Table 5. Patient distribution per the type of surgical treatment

Вид лечения Treatment type	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Экзентерация Exenteration	116	42
Резекция костных структур Bone structure resection	89	32
Резекция опухолевого образования кожи/мягких тканей Resection of tumor of the skin/soft tissue	74	26
Всего Total	279	100

верхушки глазницы и необратимая потеря функции глаза до начала хирургического лечения.

На прогноз и выбор метода лечения большое влияние оказывала локализация первичного опухолевого процесса. Это во многом объясняет направление роста опухоли, объем хирургического вмешательства, возможность сохранения тканей глаза и выбор того метода реконструкции, который в перспективе позволит осуществить реабилитацию больного. В наших наблюдениях у большинства пациентов отмечалось опухолевое поражение с первичным очагом в параназальных

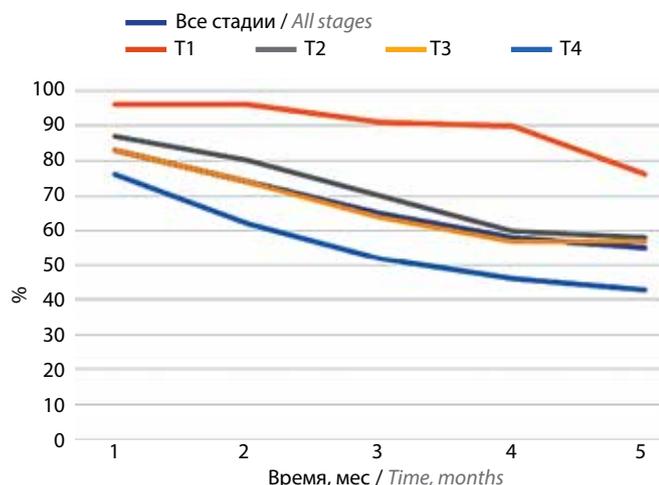


Рис. 3. Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от размера опухоли (T-критерий по классификации Tumor, Nodus and Metastasis)

Fig. 3. Overall 5-year survival depending on the tumor size (T criterion per the Tumor, Nodus and Metastasis classification)

Одномоментная комбинированная реконструкция возникающих в ходе хирургического вмешательства дефектов является залогом успешной реабилитации. При небольших повреждениях орбиты, а также при стандартных объемах экзентерации нет необходимости замещать дефект, реконструкция проводится по желанию пациента – в косметических целях. Однако при расширенных экзентерациях реконструкция имеет жизненно важное значение. Для замещения небольших дефектов могут использоваться лоскуты из местных тканей. При больших дефектах и резекции костных структур орбиты также применяются реваскуляризированные лоскуты, чаще всего используют лучевой кожно-мышечный, комбинированный малоберцовый лоскуты и лоскут с включением угла лопатки. Они хорошо зарекомендовали себя в течение многолетней практики. Также при работе с данными аутотрансплантатами нет излишней травматизации донорского участка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. (In Russ.).
2. Рак полости носа и придаточных пазух. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, Российского общества клинической онкологии. 2018. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_polosti_nosa.pdf. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia, the Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors, the Russian Society of Clinical Oncology. 2018. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_polosti_nosa.pdf.
3. Rahman I., Cook A.E., Leatherbarrow B. Orbital exenteration: a 13-year Manchester experience. *J Ophthalmol* 2005;89(10):1335–40. DOI: 10.1136/bjo.2004.062471
4. Mohr C., Esser J. Orbital exenteration: surgical and reconstructive strategies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(5):288–95. DOI: 10.1007/BF01739638
5. Naquin H.A. Exenteration of the orbit. *Arch Ophthalmol* 1954;51(6):850–62. DOI: 10.1001/archophth.1954.00920040860011
6. Rathbun J.E., Beard C., Quickert M.H. Evaluation of 48 cases of orbital exenteration. *Am J Ophthalmol* 1971;72(1):191–9. DOI: 10.1016/0002-9394(71)91613-8
7. Levin P.S., Dutton J.J. A 20-year series of orbital exenteration. *Am J Ophthalmol* 1991;112(5):496–501. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)76848-5
8. Bartley G.B., Garrity J.A., Waller R.R. et al. Orbital exenteration at the Mayo Clinic 1967–1986. *Ophthalmology* 1989;96(4):468–74. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32872-7
9. Shore J.W., Burks W.R., Leone C. et al. Dermis fat graft for orbital exenteration after subtotal exenteration. *Am J Ophthalmol* 1986;102(2):228–36. DOI: 10.1016/0002-9394(86)90150-9
10. López F., Suárez C., Carnero S. et al. Free flaps in orbital exenteration: a safe and effective method for reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(6):1947–52. DOI: 10.1007/s00405-012-2308-9
11. Gaisford J.C., Hanna D.C. Orbital exenteration. *Plast Reconstr Surg* 1963;31:363–9. DOI: 10.1097/00006534-196304000-00007
12. Klimczak J., Helman S., Kadakia S. et al. Prosthetics in facial reconstruction. *Craniofacial Trauma Reconstr* 2018;11(1):6–14. DOI: 10.1055/s-0037-1603459
13. Kesting M.R., Koerdt S., Rommel N. et al. Classification of orbital exenteration and reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(4):467–73. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.01.003
14. Nemet A.Y., Martin P., Bengner R. et al. Orbital exenteration: a 15-year study of 38 cases. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2007;23(6):468–72. DOI: 10.1097/IOP.0b013e318158e994
15. Goldberg R.A., Kim J.W., Shorr N. Orbital exenteration: results of an individualized approach. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003;19(03):229–36. DOI: 10.1097/01.iop.0000066699.53489.88
16. Shields J.A., Shields C.L., Demirci H. et al. Experience with eyelid-sparing orbital exenteration: the 2000 Tullus O. Coston Lecture. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001;17(5):355–61. DOI: 10.1097/00002341-200109000-00010
17. Frezzotti R., Bonanni R., Nuti A., Polito E. Radical orbital resections. *Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1992;9:175–92.
18. López F., Suárez C., Carnero S. et al. Free flaps in orbital exenteration: a safe and effective method for reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(6):1947–52. DOI: 10.1007/s00405-012-2308-9
19. Pryor S.G., Moore E.J., Kasperbauer J.L. Orbital exenteration reconstruction with rectus abdominis microvascular free flap. *Laryngoscope* 2005;115(11):1912–6. DOI: 10.1097/01.MLG.0000181512.55041.7D
20. Savage R.C. Orbital exenteration and reconstruction for massive basal cell and squamous cell carcinoma of cutaneous origin. *Ann Plast Surg* 1983;10(6):458–66. DOI: 10.1097/00006637-198306000-00004
21. Serrano N.A., Trenité G.N., Yueh B. et al. Risk factors associated with repair of orbital and lateral skull defects. *Arch Facial Plast Surg* 2012;14(2):97–103. DOI: 10.1001/archfacial.2011.1301

22. Hollier L.H., Sharabi S.E., Koshy J.C., Stal S. Facial trauma: general principles of management. *J Craniofac Surg* 2010;21(4):1051–3. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181e5701c
23. Imola M.J., Schramm V.L. Orbital preservation in surgical management of sinonasal malignancy *Laryngoscope* 2002;112(8 Pt. 1):1357–65. DOI: 10.1097/00005537-200208000-00007
24. Gilbard S.M., Mafee M.F., Lagouros P.A., Langer B.G. Orbital blowout fractures. The prognostic significance of computed tomography. *Ophthalmology* 1985;92(11):1523–8. DOI: 10.1016/s0161-6420(85)33826-5
25. Raskin E.M., Millman A.L., Lubkin V. et al. Prediction of late enophthalmos by volumetric analysis of orbital fractures. *Ophthalm. Plast Reconstr Surg* 1998;14(1):19–26. DOI: 10.1097/00002341-199801000-00006

Вклад авторов

Т.Р. Андреев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
М.А. Кропотов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
Р.И. Азизян: анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
В.З. Доброхотова: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

T.R. Andreev: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing;
M.A. Kropotov: research design development, analysis of the data obtained;
R.I. Azizyan: analysis of the data obtained, article writing;
A.M. Mudunov: research design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;
V.Z. Dobrokhotova: analysis of the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Р. Андреев / T.R. Andreev: <https://orcid.org/0000-0001-6379-9508>
М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>
Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/000-0002-4046-1894>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Sechenov University, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 07.10.2024. Принята к публикации: 19.11.2024. Опубликовано онлайн: 30.12.2024.

Article submitted: 07.10.2024. Accepted for publication: 19.11.2024. Published online: 30.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-42-50>

Ленватиниб в лечении прогрессирующего радиоодрефрактного дифференцированного рака щитовидной железы: что нового?

Е.В. Бородавина¹, С.И. Кутукова^{2,3}, А.Ю. Шуринов¹, В.В. Крылов¹

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

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 192288, Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

В статье представлены новейшие данные наших зарубежных коллег о возможностях использования и режиме дозирования ленватиниба в реальной клинической практике. Поскольку нежелательные явления на фоне приема этого препарата часто приводят к редуции дозы или его отмене, и, как следствие, к снижению показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, оптимизация графика приема ленватиниба вызывает большой интерес у экспертов разных стран. В настоящее время активно изучаются так называемые терапевтические каникулы как возможная опция снижения токсичности на фоне приема данного лекарственного средства без потери эффективности терапии у больных прогрессирующим радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы. Также с учетом небольшого количества лечебных опций для данной категории пациентов, их невысокой эффективности, а также сложности определения мутационного профиля опухоли и воздействия на гены-мишени возникает вопрос: «Можно ли повысить показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при использовании ленватиниба повторно, после прогрессирования заболевания во 2-й или 3-й линиях терапии?»

Ключевые слова: ленватиниб, радиоодрефрактный дифференцированный рак щитовидной железы, нежелательные явления, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, терапевтические каникулы

Для цитирования: Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Шуринов А.Ю., Крылов В.В. Ленватиниб в лечении прогрессирующего радиоодрефрактного дифференцированного рака щитовидной железы: что нового? Опухоли головы и шеи 2024;14(4):42–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-42-50>

Lenvatinib in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: what's new?

E. V. Borodavina¹, S. I. Kutukova^{2,3}, A. Yu. Shurinov¹, V. V. Krylov¹

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

²City Clinical Oncological Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 192288, Russia;

³Pavlov University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

The article provides the latest data of our foreign colleagues on the potential use and dosing regimen of lenvatinib in real clinical practice. Since adverse events during lenvatinib treatment often lead to dose reduction or its discontinuation and, as a consequence, to a decrease in progression-free survival and overall survival benefit, optimization of lenvatinib dosing regimen is of great interest to experts from different countries. Today, so-called drug holidays are being actively studied as a possible option to reduce lenvatinib toxicity, without loss of efficacy in patients with advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. In addition, given the small number of therapeutic options for this patient group, their low efficacy and poor availability of tumor mutation profiling and effect on target

genes, a question arises: "Is it possible to benefit in progression-free survival and overall survival with lenvatinib rechallenge after disease progression in the 2nd or 3rd treatment lines?"

Keywords: lenvatinib, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer, adverse events, progression-free survival, overall survival, drug holidays

For citation: Borodavina E.V., Kutukova S.I., Shurinov A.Yu., Krylov V.V. Lenvatinib in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: what's new? *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):42–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-42-50>

Ведение

Пациенты с прогрессирующим радиоiodодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы (РЙР ДРЩЖ) имеют неблагоприятный прогноз и низкую продолжительность жизни. Около 90 % больных умирают в течение 10 лет с момента выявления отдаленного метастазирования [1–4].

Свою высокую эффективность в лечении прогрессирующего РЙР ДРЩЖ с изученным и потенциально управляемым профилем токсичности продемонстрировал левватиниб. Этот препарат зарегистрирован в России в 2015 г. по результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследовании III фазы SELECT. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне приема левватиниба составила 18,3 мес [5]. Позднее в рамках обновленного анализа исследования SELECT медиана ВБП пациентов, получавших этот препарат, достигла 19,4 мес [6].

В российском многоцентровом исследовании эффективности и переносимости левватиниба при РЙР ДРЩЖ медиана ВБП составила 26,1 мес, а у больных с ответом на лечение, – 36,2 мес [7]. Частота объективного ответа (ЧОО) в этом исследовании достигла 55,9 %.

В зарубежных исследованиях также оценивалась ЧОО на фоне приема левватиниба в реальной клинической практике. Так, в работе итальянских ученых L. D. Locati и соавт. этот показатель составил 36 %; его значение оказалось самым низким по сравнению с данными других исследований [8]. По результатам исследования японских авторов ЧОО достигла 59,2 % [9], по данным ученых из Кореи и США – 41,9 и 64,8 % соответственно [10, 11].

Таким образом, данные регистрационного исследования и исследований реальной клинической практики указывают на положительный эффект терапии левватинибом у больных с прогрессирующим метастатическим РЙР ДРЩЖ.

Однако, несмотря на высокую эффективность, применение левватиниба сопряжено с развитием большого количества нежелательных явлений (НЯ). Токсичность на фоне применения тирозинкиназных ингибиторов всегда является дозозависимой и потенциально ассоциирована с положительным ответом на лечение. Так, доказано, что артериальная гипертензия является предиктором эффективности терапии этими препаратами и значимо коррелирует с увеличением показателей

как общей выживаемости (ОВ), так и ВБП. При этом только в 1 % случаев она послужила поводом для отмены терапии левватинибом по результатам регистрационного исследования [5]. Сроки развития и степень тяжести НЯ нельзя спрогнозировать индивидуально, но можно их предвидеть, предупредить и купировать на ранней стадии. Для минимизации выраженности НЯ могут потребоваться симптоматическая терапия, временное прекращение приема левватиниба с последующим снижением его дозы, а при тяжелых (III–IV степени тяжести) или непереносимых для пациента НЯ I–II степени тяжести – отмена препарата. Результаты одного российского исследования показали, что редукция дозы левватиниба после его непродолжительной отмены способствует увеличению показателей ОВ и ВБП с сохранением хорошего качества жизни пациентов [12]. Таким образом, эксперты всего мира пытаются оптимизировать режим приема данного препарата без потери эффективности лечения.

Терапевтические каникулы

Наибольший интерес представляют результаты ретроспективного исследования С. Matsuyama и соавт. [13], в которое вошли 46 пациентов с РЙР ДРЩЖ, которые с мая 2011 г. по декабрь 2019 г. получали терапию левватинибом в Национальном онкологическом центре восточного госпиталя (Кашива, Япония). Двадцати пяти (54,3 %) больным были запланированы терапевтические каникулы (временное прекращение приема левватиниба). При развитии НЯ III–IV степени тяжести, требующих временной отмены препарата, рассчитывали время от момента начала терапии до возникновения этих НЯ – X дней. В следующем цикле лечения (после возобновления приема препарата в прежней дозировке) левватиниб назначали до срока X – 1 день рассчитанного интервала. Кроме того, при развитии НЯ определялось количество дней, которое потребовалось на восстановление пациента и снижение степени НЯ (до I степени тяжести), чтобы терапию можно было возобновить. У тех пациентов, у которых разрешение НЯ произошло в течение 7 дней, запланированный перерыв в приеме левватиниба составил 7 дней. Если пациент не смог восстановиться в течение 7 дней после прекращения лечения, терапевтические каникулы продлевались на срок до 14 дней при условии отсутствия прогрессирования заболевания. У больных,

у которых на фоне временной отмены препарата отмечен рост опухолевых очагов, этот период был оценен как Y дней; следующий курс начинали не позднее, чем через $Y - 1$ дней после начала терапевтических каникул. Если тяжесть НЯ не снижалась до I степени после 14 дней перерыва в приеме ленватиниба или дня $Y - 1$, требовалось рассмотрение снижения его дозы при возобновлении терапии.

Остальному 21 (45,7 %) пациенту проводили лечение без терапевтических каникул, в стандартном режиме согласно инструкции по применению ленватиниба и клиническим рекомендациям. Они составили группу сравнения.

Обе группы были сопоставимы по основным клинικο-демографическим показателям, за исключением возраста: в группе запланированных терапевтических каникул пациенты были старше (медиана возраста – 73 года), чем в группе сравнения (медиана возраста – 62 года) ($p = 0,020$). Группы также были сопоставимы по ЧОО. В группе терапевтических каникул этот показатель составил 65 %, в группе сравнения – 60 % ($p = 1,000$), что

свидетельствует об отсутствии снижения эффективности терапии ленватинибом при запланированном прерывании его приема из-за развития НЯ.

При оценке времени до прекращения лечения (ВПЛ) (времени до прекращения терапии ленватинибом по любым причинам, включая прогрессирование заболевания, полную отмену терапии в связи с развитием некупируемых НЯ или смертью пациента), ВБП и ОВ в группах запланированных терапевтических каникул и без них получены значимые различия. В группе терапевтических каникул медианы ВПЛ и ВБП на момент среза данных не достигнуты, а в группе стандартного лечения эти показатели составили 14,9 мес (отношение рисков (ОР) 0,25; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,11–0,58; $p < 0,001$) и 15,1 мес (ОР 0,31; 95 % ДИ 0,14–0,68; $p = 0,002$) соответственно. Показатели ОВ также были значимо выше в группе запланированных терапевтических каникул: медиана ОВ не достигнута, тогда как в группе стандартного дозирования препарата она оказалась равной 26,6 мес (ОР 0,20; 95 % ДИ 0,07–0,58; $p = 0,001$) (рис. 1).

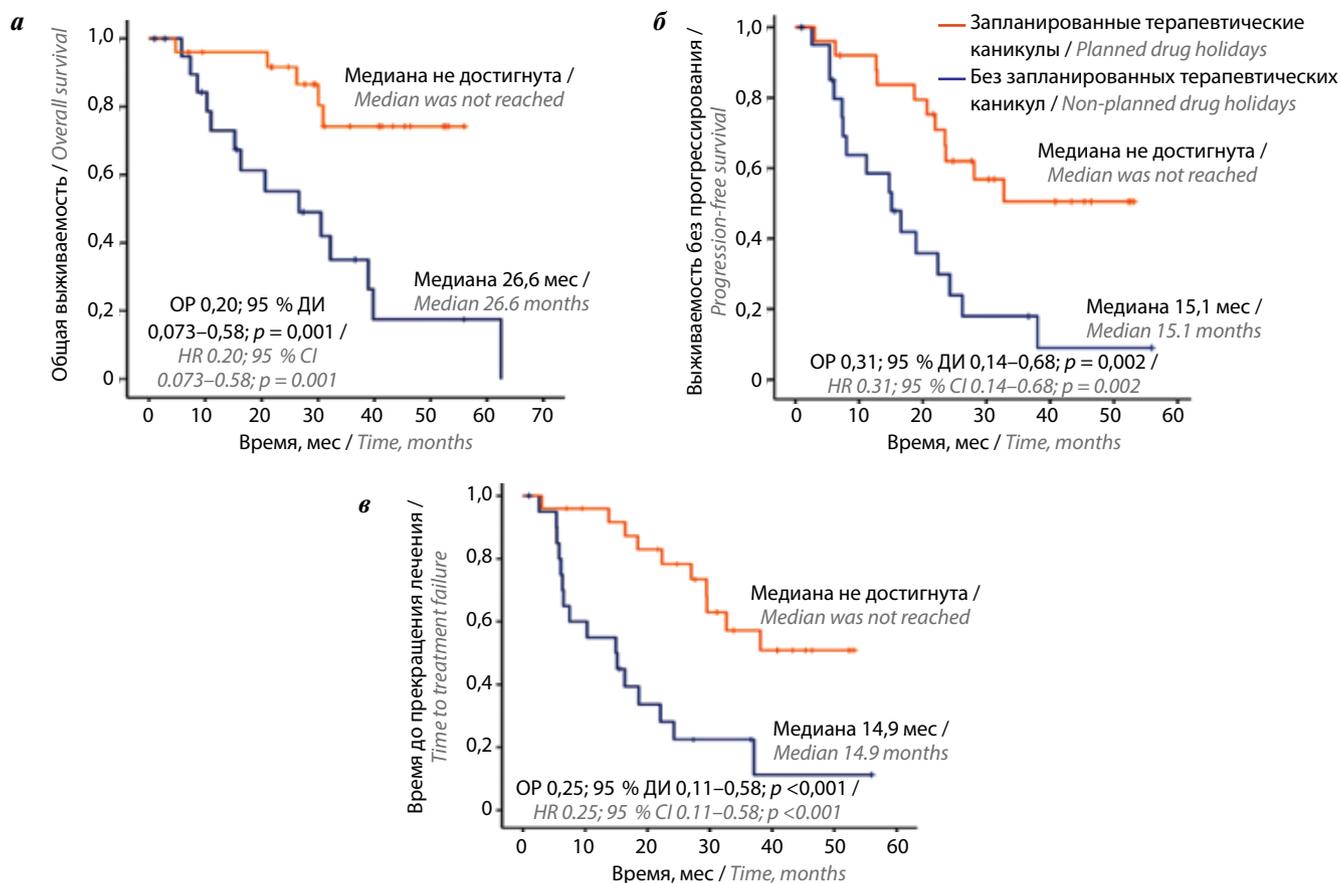


Рис. 1. Общая выживаемость (а), выживаемость без прогрессирования (б) и время до прекращения лечения (в) у пациентов, получавших ленватиниб с запланированными терапевтическими каникулами и без них (по данным С. Matsuyama и соавт. [13]). ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. Overall survival (a), progression-free survival (б), time to treatment failure (в), in patients treated with lenvatinib with and without planned drug holidays (according to C. Matsuyama et al. [13]). HR – hazard ratio; CI – confidence interval

В 2024 г. под руководством М. Tahara проведено проспективное многоцентровое когортное исследование в нескольких крупных онкологических центрах Японии [14] с аналогичным дизайном (COLLECT, UMIN000022243). Окончательной оценке подвергнуты данные и результаты лечения 253 пациентов с нерезектабельным РЙР ДРШЖ, которые получали терапию ленватинибом в стартовой дозе 24 мг/сут внутрь. В группу запланированных терапевтических каникул (по описанной ранее схеме) вошли 73 больных. Первичной конечной точкой исследования стала оценка ОВ пациентов, вторичными конечными точками — оценка ВБП, ВПЛ и ЧОО. ЧОО в проспективном исследовании в группах запланированных терапевтических каникул и стандартного дозирования препарата незначимо различалась и составила 66,7 и 61,6 % соответственно. На момент среза данных (21.08.2020) 1-летняя ОВ в группе запланированных терапевтических

каникул оказалась равной 95,8 %, в группе стандартного дозирования — 81,5 % (ОР 0,311; 95 % ДИ 0,132–0,732; $p = 0,0047$), 1-летнее ВПЛ — 87,6 и 69,8 % соответственно (ОР 0,421; 95 % ДИ 0,226–0,784; $p = 0,0049$), 1-летняя ВБП — 94,5 и 83,5 % соответственно (ОР 0,306; 95 % ДИ 0,108–0,873; $p = 0,0190$) (рис. 2) [14].

Авторам удалось сделать еще один крайне важный вывод: несмотря на то, что в обеих группах проводилась редукция дозы ленватиниба, вплоть до 10 мг/сут, в группе запланированных терапевтических каникул длительность приема препарата в минимальной дозе (10 мг/сут) была значимо выше, чем в группе, где перерыв в терапии ленватинибом запланирован не был (ОР 0,599; 95 % ДИ 0,369–0,973; $p = 0,0362$) (рис. 3) [14].

В 2024 г. Т. Mikoshiba и соавт. [15] опубликовали результаты лечения 51 пациента с нерезектабельным РЙР ДРШЖ, оцененные ретроспективно в отделении опухолей головы и шеи медицинской школы

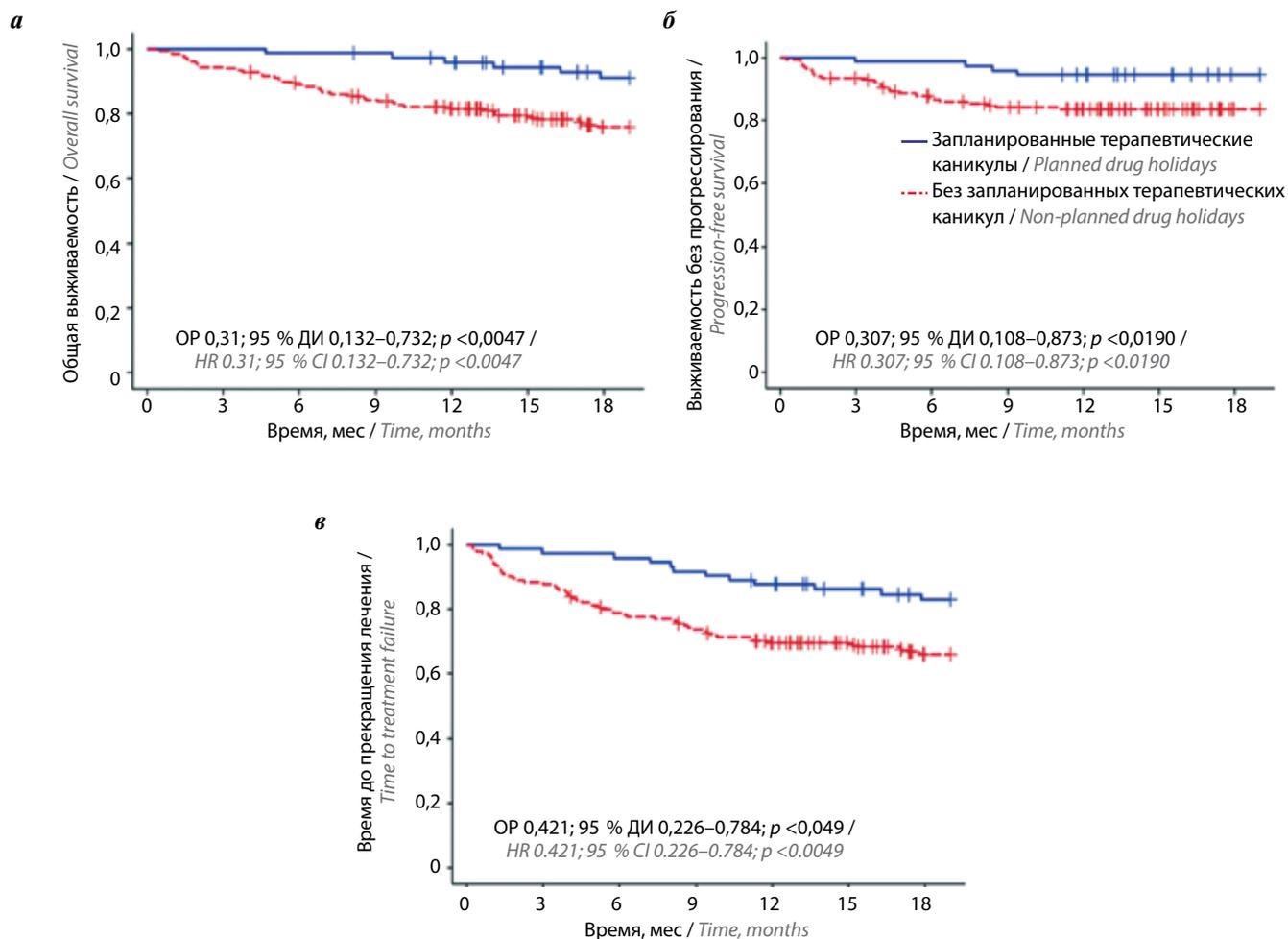


Рис. 2. Общая выживаемость (а), выживаемость без прогрессирования (б) и время до прекращения лечения (в), у пациентов, получавших ленватиниб с запланированными терапевтическими каникулами и без них (по данным М. Tahara и соавт. [14]). ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 2. Overall survival (a), progression-free survival (б), time to treatment failure (в), in patients treated with lenvatinib with and without planned drug holidays (according to Tahara M. et al. [14]). HR — hazard ratio; CI — confidence interval

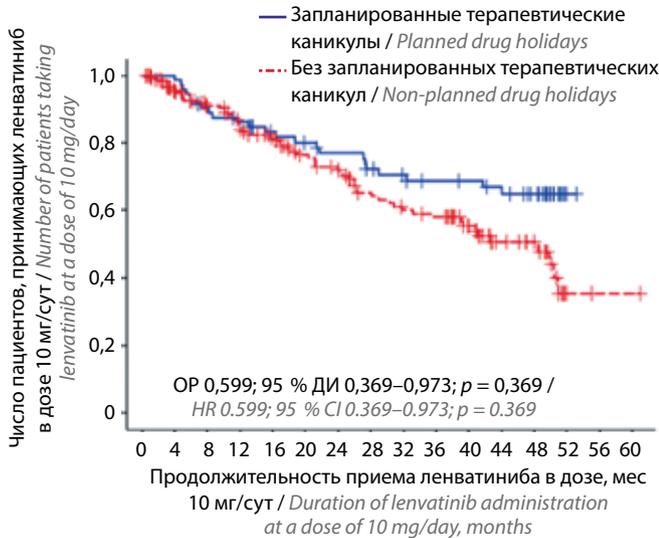


Рис. 3. Продолжительность приема леватиниба в дозе ≥ 10 мг/сут у пациентов, получавших терапию леватинибом с запланированными терапевтическими каникулами (по данным М. Tahara и соавт. [14]). ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Duration of the period with lenvatinib dose ≥ 10 mg/day in patients treated with lenvatinib with and without planned drug holidays (according to M. Tahara et al. [14]). HR – hazard ratio; CI – confidence interval

университета Кейо (Токио, Япония). Двадцать пять (49 %) больных были пролечены с запланированным перерывом в терапии леватинибом, остальные 26 (51 %) – с использованием стандартного режима дозирования. Для запланированных перерывов в терапии авторы применяли различные режимы дозирования; при всех режимах у пациентов группы запланированных терапевтических каникул показатели ОВ, ВБП

и ВПЛ были значимо более высокими, чем у пациентов группы без них (рис. 4) [15].

Для выявления влияния запланированных терапевтических каникул на показатели выживаемости пациентов с РЙР ДРЩЖ, получающих терапию леватинибом, мы провели метаанализ результатов представленных исследований. Данные по эффективности временного прекращения приема леватиниба были доступны во всех 3 исследованиях (рис. 5).

Проведена оценка влияния запланированных перерывов в терапии на ОВ пациентов с РЙР ДРЩЖ. Результаты теста на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, продемонстрировали отсутствие значимых различий между показателями ОВ больных, включенных в исследования ($p = 0,58$; $I^2 = 0$ %). При этом выявлены значимые различия между этими параметрами в группах запланированных терапевтических каникул и без них: показатели ОВ были выше у пациентов, которые делали перерыв в приеме леватиниба (ОР 3,67; 95 % ДИ 1,84–7,27; $p < 0,001$).

В ходе оценки влияния запланированных терапевтических каникул на ВБП проведен тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, который также не выявил значимых различий между группами ($p = 0,69$; $I^2 = 0$ %). При этом обнаружены значимые различия в ВБП в группах запланированных терапевтических каникул и без них: показатели ВБП были выше у пациентов, которые делали перерыв в приеме леватиниба (ОР 3,72; 95 % ДИ 1,75–7,92; $p = 0,001$).

В ходе оценки влияния запланированных терапевтических каникул на ВПЛ проведен тест на однородность, который не выявил значимых различий по этому показателю в исследуемой когорте пациентов ($p = 0,14$;

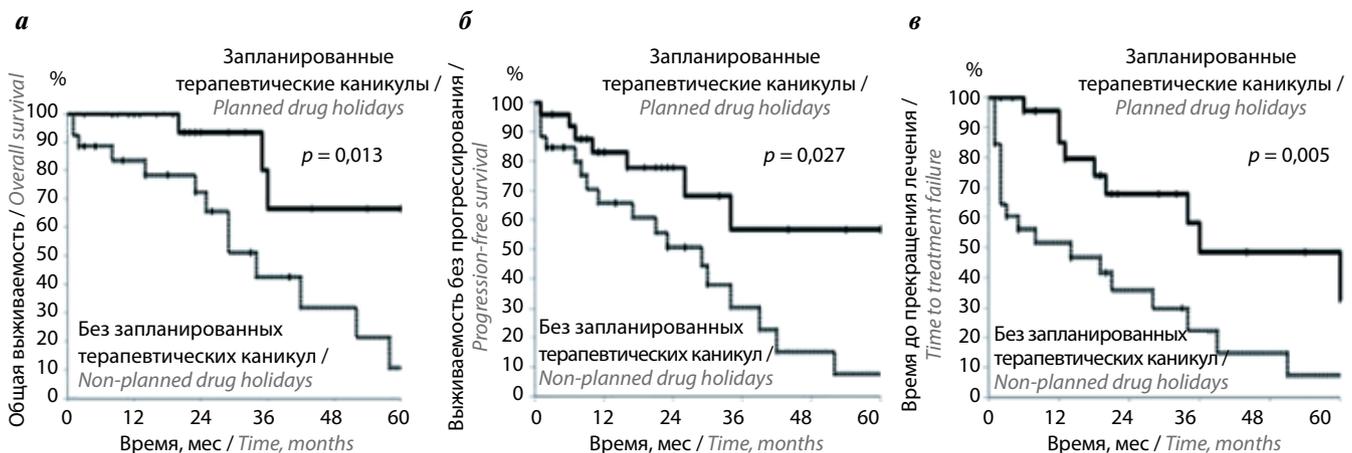


Рис. 4. Общая выживаемость (а), выживаемость без прогрессирования (б) и время до прекращения лечения (в) у пациентов, получавших леватиниб с запланированными терапевтическими каникулами и без них (по данным исследования Т. Mikoshiba и соавт. [15]). ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 4. Overall survival (a), progression-free survival (б), time to treatment failure (в), in patients treated with lenvatinib with and without planned drug holidays (according to T. Mikoshiba et al. [15]). HR – hazard ratio; CI – confidence interval

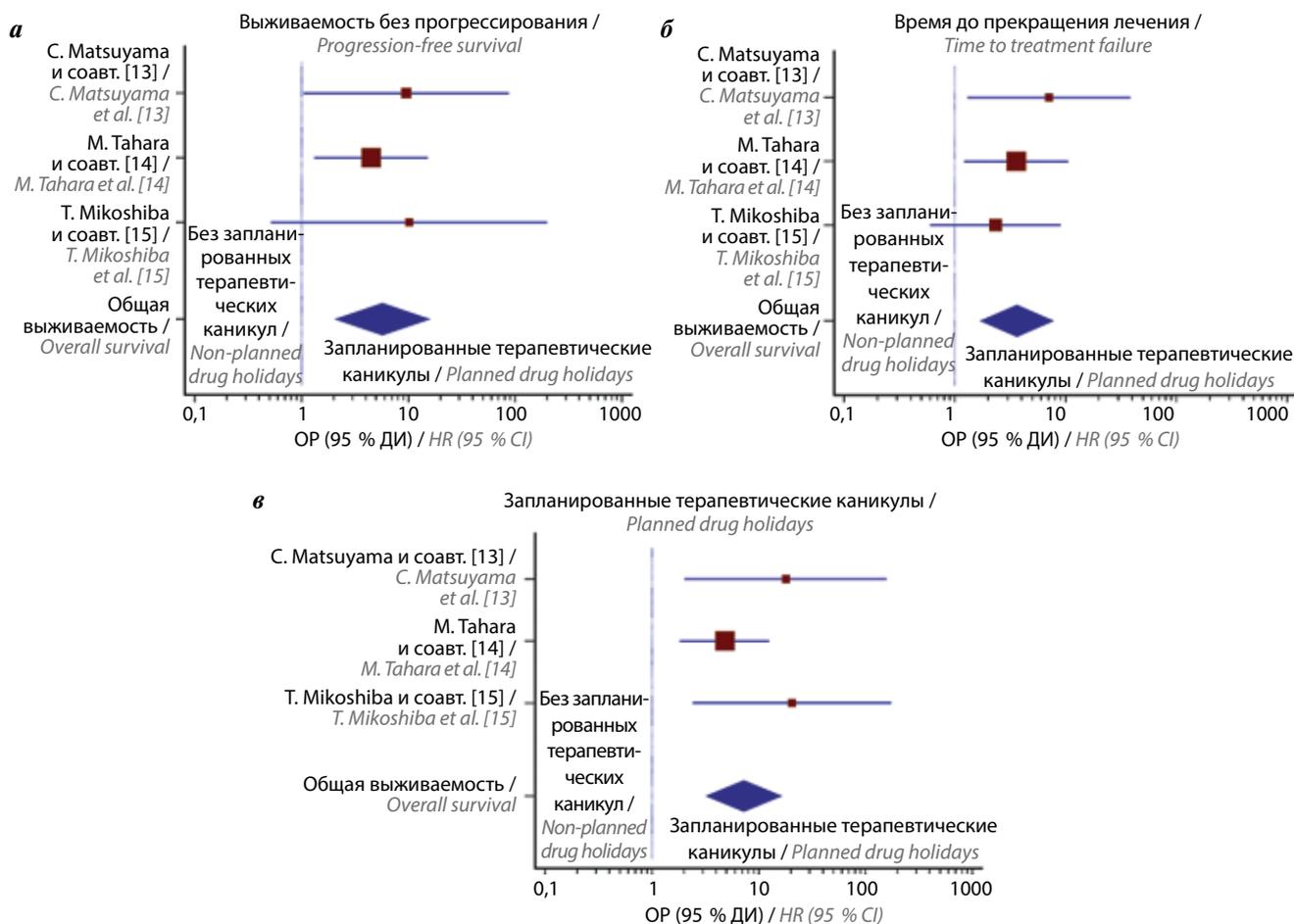


Рис. 5. Результаты метаанализа исследований: повышение риска смерти (а), прогрессирования заболевания (б) или прекращения терапии (в) в зависимости от запланированных/незапланированных перерывов в терапии леватинибом. Красными квадратами указан взвешенный размер эффекта по каждому исследованию (размер квадратов соответствует весу исследований), синие отрезки обозначают 95 % доверительные интервалы (ДИ), синие ромбы — средневзвешенные значения отношения рисков (ОР)

Fig. 5. Results of a meta-analysis of research: increased risk of death (a), progression (б), or treatment discontinuation (в) by planned/non-planned holidays in lenvatinib therapy. Red squares show the weighted effect size for each individual study (the size of the red squares corresponds to the weight of the studies), blue bars represent 95 % confidence intervals (CI), blue rhombus reflects the weighted means hazard ratio (HR)

$P = 55,8 \%$). При этом показатели ВПЛ также были значимо выше в группе запланированных терапевтических каникул по сравнению с группой без них (ОР 4,78; 95 % ДИ 2,49–9,31; $p < 0,001$).

Таким образом, проведенный нами метаанализ позволяет предположить, что запланированные перерывы в терапии леватинибом позволяют достичь высоких показателей выживаемости пациентов и не приводят к преждевременному прекращению лечения за счет предупреждения развития НЯ или оптимального управления ими на начальных этапах.

Повторное назначение леватиниба

В нескольких зарубежных исследованиях затрагивались вопросы чувствительности к леватинибу при повторном его назначении [16–18].

Т. Yokota и соавт. провели ретроспективное исследование пациентов с прогрессирующим метастати-

ческим РЙР ДРЩЖ, которые в период с 2016 по 2023 г. получали леватиниб в качестве повторной терапии после прогрессирования заболевания на фоне терапии сорафенибом в Онкологическом центре Сидзуока (Япония) [19]. Целью этой работы была оценка эффективности и безопасности подобной схемы лечения в реальной клинической практике. На первом этапе все пациенты ($n = 16$) получали леватиниб, но только у 12 из них стартовая доза была 24 мг/сут. В процессе лечения в связи с развитием непереносимых НЯ доза препарата была редуцирована у большинства больных. Частичный ответ при этом достигнут у 11 из 16 пациентов. Впоследствии у всех больных выявлено прогрессирование заболевания, или они прекратили лечение из-за развития НЯ III степени тяжести и более. В 1-й линии терапии леватинибом медиана ВВП составила 20,4 мес (95 % ДИ 10,8–35,0). После прекращения 1-й линии терапии все пациенты переведены

на сорафениб. Однако у 13 больных со временем произошло прогрессирование заболевания, а у 3 лечение было отменено в связи с развитием непереносимых НЯ. По плану исследователей после отмены сорафениба пациенты возвращались к повторному приему ленватиниба. Медиана времени от окончания лечения ленватинибом в 1-й линии до возобновления его приема после прогрессии опухоли на фоне приема сорафениба составила 5,7 (1,2–22,2) мес. Начальная доза ленватиниба, назначенного повторно, была выше, чем при последнем приеме препарата в 1-й линии, однако увеличение дозы в рамках этого исследования выполнялось на усмотрение лечащего врача. Общая частота ответа на терапию ленватинибом в 1-й линии составила 68,8 %, а при его повторном назначении – 6,7 %. Контроля над заболеванием удалось достичь во всех случаях; медиана ВВП составила 15 мес (95 % ДИ 4,9–22,0). Следует также отметить, что у большинства пациентов выявлено уменьшение суммы наибольших диаметров целевых очагов на фоне повторного назначения ленватиниба (рис. 6). При повторном назначении препарата не выявлено существенных различий в профиле НЯ. Наиболее распространенным НЯ III степени тяжести и более на обоих этапах лечения являлась артериальная гипертензия.

Механизмы, лежащие в основе резистентности и повторной чувствительности к ленватинибу, остаются неясными. Некоторые авторы считают, что во время лечения меняется соотношение ленватиниб-чувствительных и ленватиниб-резистентных клонов в зависимости от времени, которое пациент не получает лечение. Иными словами, прекращение приема этого

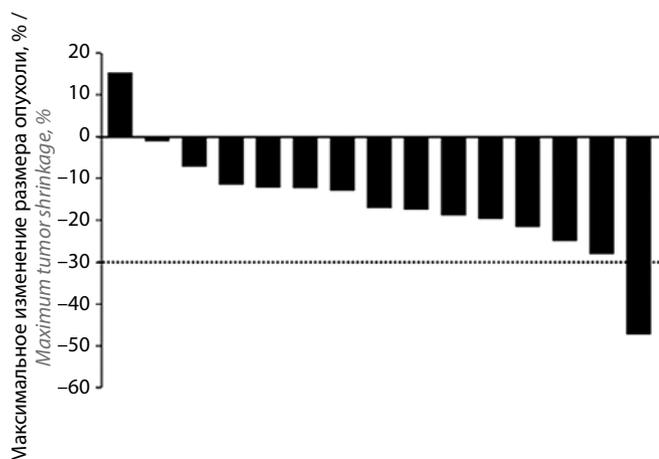


Рис. 6. Каскадный график процентного изменения суммы наибольших диаметров целевых очагов на фоне повторного назначения ленватиниба по сравнению с исходным уровнем до наилучшего ответа

Fig. 6. Waterfall plot for the percentage change in the sum of longest diameters of target lesions from baseline to the best response

препарата во время лечения сорафенибом может способствовать возобновлению роста чувствительных к ленватинибу клонов [20, 21].

Результаты исследования Т. Yokota и соавт. частично подтверждают эту гипотезу. У пациентов, имеющих длительные перерывы между курсами ленватиниба, выявлены более высокие показатели ВВП при повторном его приеме. Еще одним объяснением такого ответа на повторную терапию авторы считают увеличение дозы ленватиниба при повторном его назначении, так как известно, что ВВП выше в группе пациентов, начинающих лечение с максимальной дозы, указанной в инструкции по применению препарата [22]. Результаты данного исследования показали приемлемую безопасность и умеренную эффективность ленватиниба при его повторном назначении больным прогрессирующим метастатическим РЙР ДРЩЖ. Таким образом, повторный прием данного препарата может стать альтернативным вариантом для пациентов, не имеющих генов-мишеней, или в том случае, когда другие тирозинкиназные ингибиторы не могут быть назначены по разным причинам.

Обсуждение

В последние несколько лет практикующие онкологи, радиологи и химиотерапевты выбирают ленватиниб в качестве 1-й линии таргетной терапии при прогрессирующем метастатическом РЙР ДРЩЖ. Этот препарат продемонстрировал высокую эффективность по результатам как регистрационного исследования, так и исследований реальной клинической практики. Эксперты из разных стран единогласно заявляют о том, что на сегодняшний день ленватиниб является единственным лекарственным средством, обладающим высокой эффективностью независимо от мутационного статуса опухоли [23]. Факторами, ограничивающими эффективность лечения и ухудшающими качество жизни пациентов, являются только НЯ, связанные с приемом препарата. Более тщательный опрос пациентов, мониторинг переносимости терапии, профилактика и своевременная коррекция НЯ позволят минимизировать неблагоприятное влияние лечения ленватиниба с минимальным влиянием на качество жизни больных.

Заключение

По результатам представленных исследований терапевтические каникулы и повторное назначение ленватиниба являются перспективными направлениями повышения эффективности и улучшения качества жизни пациентов на фоне терапии. Однако выводы, сделанные авторами, требуют дальнейшей доказательной валидации в рамках локальных и многоцентровых клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pacini F, Ito Y, Luster M. et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: Unmet needs and future directions. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012;7(5):541–54. DOI: 10.1586/eem.12.36
- Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013;381(9871):1058–69. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9
- Cabanillas M.E., Takahashi S. Лечение нежелательных явлений, ассоциированных с приемом леватиниба, у пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2019;9(4):49–61. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-49-61
Cabanillas M.E., Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(4):49–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-49-61
- Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838
- 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
- Gianoukakis A.G., Dutcus C.E., Batty N. et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):699–704. DOI: 10.1530/ERC-18-0049
- Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость леватиниба при радиоодрефрактном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):65–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72
Borodavina E.V., Isaev P.A., Shurinov A.Yu. et al. Efficacy and tolerability of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter observational study in the Russian Federation. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):65–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72
- Locati L.D., Piovesan A., Durante C. et al. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *Eur J Cancer* 2019;118:35–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.031
- Takahashi S., Tahara M., Ito K. et al. Safety and effectiveness of lenvatinib in 594 patients with unresectable thyroid cancer in an all-case post-marketing observational study in Japan. *Adv Ther* 2020;37(9):3850–62. DOI: 10.1007/s12325-020-01433-8
- Kish J.K., Chatterjee D., Wan Y. et al. Lenvatinib and subsequent therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a real-world study of clinical effectiveness in the United States. *Adv Ther* 2020;37(6):2841–52. DOI: 10.1007/s12325-020-01362-6
- Song E., Kim M., Kim E.Y. et al. Lenvatinib for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma and candidate biomarkers associated with survival: a multicenter study in Korea. *Thyroid* 2020;30(5):732–8. DOI: 10.1089/thy.2019.0476
- Румянцев П.О., Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Васильева Е.Б. Персонализированная терапия леватинибом прогрессирующего радиоодрефрактного дифференцированного рака щитовидной железы в реальной клинической практике. *Опухоли головы и шеи* 2021;11(3):47–55. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55
Rumyantsev P.O., Borodavina E.V., Kutukova S.I., Vasilyeva E.B. Personalized therapy with lenvatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3):47–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55
- Matsuyama C., Enokida T., Ueda Y. et al. Planned drug holidays during treatment with lenvatinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a retrospective study. *Front Oncol* 2023;13:1139659. DOI: 10.3389/fonc.2023.1139659
- Tahara M., Takami H., Ito Y. et al. A prospective cohort study exploring the effect of lenvatinib planned drug holidays in treatment of differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2024;34(5):566–74. DOI: 10.1089/thy.2023.0553
- Mikoshiba T., Sekimizu M., Kono T. et al. Utility and optimal management of planned drug holidays during lenvatinib treatment in patients with unresectable differentiated thyroid cancer: a real-world multi-center study. *Endocrine* 2024;85(2):777–85. DOI: 10.1007/s12020-024-03744-0
- Felicetti F., Nervo A., Piovesan A. et al. Tyrosine kinase inhibitors rechallenge in solid tumors: a review of literature and a case description with lenvatinib in thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(12):1093–8. DOI: 10.1080/14737140.2017.1390432
- Marotta V., Colao A., Faggiano A. Complete disappearance of liver metastases in a patient with iodine-refractory differentiated thyroid cancer subjected to sorafenib re-challenge. *Endocrine* 2015;50(3):824–5. DOI: 10.1007/s12020-015-0570-5
- Takinami M., Yokota T. Rechallenge with lenvatinib after refractoriness to initial lenvatinib followed by sorafenib in a patient with metastatic papillary thyroid carcinoma. *Case Rep Oncol* 2020;13(2):522–7. DOI: 10.1159/000507344
- Yokota T., Hamauchi S., Kawakami T., Fushiki K. Lenvatinib rechallenge after failure of lenvatinib and sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Invest New Drugs* 2024;42(4):361–8. DOI: 10.1007/s10637-024-01449-9
- Guo R., Chen X., Wang T. et al. Subsequent chemotherapy reverses acquired tyrosine kinase inhibitor resistance and restores response to tyrosine kinase inhibitor in advanced non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011;11:90. DOI: 10.1186/1471-2407-11-90
- Becker A., Crombag L., Heideman D.A. et al. Retreatment with erlotinib: regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2603–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.046
- Brose M.S., Panaseykin Y., Konda B. et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(3):776–87. DOI: 10.1210/clinem/dgab731
- Yu J., Liu Z., Su Y. et al. Tyrosine kinase inhibitors for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;100(4):379–88. DOI: 10.1111/cen.15027

Вклад авторов

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
А.Ю. Шуринов, В.В. Крылов: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Authors' contributions

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova: review of publications on the topic of the article, data collection and processing, article writing;
A.Yu. Shurinov, V.V. Krylov: review of publications on the topic of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

С.В. Кутукова / S.V. Kutukova: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

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

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

Конфликт интересов. Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова получили гонорар от ООО «Эйсай». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. E.V. Borodavina, S.I. Kutukova have received a honorarium from Eisai. The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа подготовлена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. The work was prepared with the financial support of the Eisai company.

Статья поступила: 15.11.2024. **Принята к публикации:** 10.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 15.11.2024. **Accepted for publication:** 10.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-51-54>

Применение камрелизумаба в лечении назофарингеальной карциномы

Ю.В. Алымов¹, А.М. Мудунов², И.С. Романов¹, Б.Г. Пхешхова²

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

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Юрий Владимирович Алымов hnonco@yvalymov.ru

Назофарингеальная карцинома – редкая патология, развивающаяся из слизистой оболочки носоглотки и характеризующаяся агрессивным (рецидивирующим и метастатическим) течением. В связи со сложной локализацией это заболевание зачастую диагностируется на поздних стадиях и требует системной терапии. Из-за редкости рака носоглотки до настоящего времени отсутствовали исследования с высоким уровнем доказательности, касающиеся современных методов лекарственной терапии данной патологии.

Цель работы – актуализировать данные о возможностях и механизме действия камрелизумаба при назофарингеальной карциноме.

Проанализированы результаты исследований, посвященных изучению механизма действия камрелизумаба. Оценена эффективность данного препарата при прогрессировании рака носоглотки на фоне проведенной ранее химиотерапии и в комбинации с химиотерапией в 1-й линии лечения рецидивирующего и/или метастатического процесса. Согласно результатам исследования II фазы применение камрелизумаба в группе пациентов, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне стандартной химиотерапии, позволяет добиться выживаемости без прогрессирования болезни в 8,5 мес. Данные, полученные в ходе исследования III фазы, продемонстрировали клиническую пользу добавления этого препарата к стандартной химиотерапии в 1-й линии терапии рецидивирующей и/или метастатической назофарингеальной карциномы: выявлено достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования с 6,9 до 9,7 мес.

Таким образом, камрелизумаб является современным высокоэффективным иммунотерапевтическим препаратом, предназначенным для лечения пациентов с назофарингеальной карциномой.

Ключевые слова: рак носоглотки, назофарингеальная карцинома, плоскоклеточный рак, камрелизумаб, иммунотерапия

Для цитирования: Алымов Ю.В., Мудунов А.М., Романов И.С., Пхешхова Б.Г. Применение камрелизумаба в лечении назофарингеальной карциномы. Опухоли головы и шеи 2024;14(4):51–4.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-51-54>

Use of camrelizumab in treatment of nasopharyngeal carcinoma

Yu. V. Alymov¹, A. M. Mudunov², I. S. Romanov¹, B. G. Pkeshkhova²

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

²Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia

Contacts: Yuri Vladimirovich Alymov hnonco@yvalymov.ru

Nasopharyngeal carcinoma is a rare pathology. It develops in the nasopharyngeal mucosa and is characterized by aggressive (recurrent and metastatic) progression. Due to complicated location, this disease is often diagnosed at late stages and requires systemic therapy. Due to the rareness of nasopharyngeal carcinoma, until recently there were no studies on modern drug therapy of this pathology with high evidence level.

Aim. To describe the capabilities and mechanism of action of camrelizumab in nasopharyngeal carcinoma.

The results of studies investigating the mechanism of action of camrelizumab were analyzed. The effectiveness of this drug in progression of nasopharyngeal cancer with previous chemotherapy and in combination with chemotherapy

as the 1st line treatment of recurrent and/or metastatic process was evaluated. Based on the phase II trial results, the use of camrelizumab in patients with disease progression during standard chemotherapy allows to achieve progression-free survival of 8.5 months. Data obtained in the phase III trial demonstrated clinical benefit of adding this drug to standard chemotherapy in the 1st line therapy of recurrent and/or metastatic nasopharyngeal carcinoma: median progression-free survival significantly increased from 6.9 to 9.7 months.

Therefore, camrelizumab is a modern highly effective immunotherapeutic drug designed to treat patients with nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: nasopharyngeal cancer, nasopharyngeal carcinoma, squamous cell carcinoma, camrelizumab, immunotherapy

For citation: Alymov Yu.V., Mudunov A.M., Romanov I.S., Pkshekhova B.G. Use of camrelizumab in treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):51–4. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-51-54>

Введение

Назофарингеальная карцинома (НФК) — злокачественная опухоль, которая развивается в области носоглотки. Ее характерными чертами являются агрессивное течение и высокая склонность к метастазированию. В последние годы благодаря развитию иммуноонкологии разработаны новые подходы к лечению этой опухоли, в частности с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как камрелизумаб.

Цель работы — актуализировать данные о возможностях и механизме действия камрелизумаба при назофарингеальной карциноме.

Механизм действия камрелизумаба

Камрелизумаб (camrelizumab) — препарат поливалентного действия, относящийся к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. Он воздействует на рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), который экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов и регулирует их функцию, предотвращая чрезмерную иммунную активность. Когда PD-1 связывается с его лигандом, PD-L1, экспрессируемым опухолевыми клетками, происходит подавление иммунного ответа, что позволяет этим клеткам избежать ответного действия иммунной системы организма [1].

Камрелизумаб блокирует взаимодействие PD-1 и PD-L1, восстанавливая активность Т-лимфоцитов и усиливая их противоопухолевую активность, что позволяет организму распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Это делает данный препарат перспективным средством для лечения различных видов рака, включая НФК [2].

Еще один белок, на который воздействует камрелизумаб, — ULBP2 (UL16-binding protein 2). Это один из лигандов рецепторов NKG2D (natural killer group 2, member D), который экспрессируется на NK- (NK — естественные киллеры) и некоторых Т-клетках. ULBP2 играет большую роль в иммунном ответе, особенно при распознавании клеток, подвергшихся стрессу, инфицированных вирусами, или опухолевых клеток [3].

Принципы действия камрелизумаба

1. Активация Т-клеток: камрелизумаб восстанавливает функцию Т-лимфоцитов, ингибируя взаимодействие PD-1/PD-L1. Это приводит к активации Т-клеточного иммунного ответа против опухоли.
2. Улучшение распознавания опухоли: ингибирование PD-1 способствует более эффективному распознаванию и уничтожению опухолевых клеток иммунной системой.
3. Повышение иммунного ответа: устранение тормозящих сигналов PD-1 приводит к усилению иммунного ответа и разрушению опухолевых клеток, что особенно важно при лечении опухолей, устойчивых к стандартной химиотерапии (ХТ) [4].

ULBP2 взаимодействует с NKG2D — активирующим рецептором, который экспрессируется на клетках NK-, $\gamma\delta$ T- и некоторых CD8⁺-Т-клетках [5]. Это связывание запускает сигнализацию через адаптерный белок DAP10, что приводит к активации цитотоксических механизмов [6].

Активация NK- или Т-клеток приводит к высвобождению перфоринов и гранзимов, которые вызывают апоптоз в клетке-мишени. Также может происходить секреция цитокинов, таких как интерферон γ , которые усиливают противоопухолевый или противовирусный иммунный ответ [7].

Результаты клинических исследований показали, что ингибиторы PD-1, включая камрелизумаб, демонстрируют значительное улучшение показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости прогрессирования (ВБП) у пациентов с различными видами рака. Эти препараты становятся важной частью современного иммуноонкологического подхода [8].

Мировой опыт и международные исследования применения камрелизумаба

Камрелизумаб исследовался в ряде стран, включая Китай, Сингапур, Малайзию и некоторые европейские государства, где НФК встречается редко, но отмечаются сложности в лечении пациентов с данной патологией. В ходе международных многоцентровых исследований получены следующие результаты.

- Исследование CAPTAIN (Camrelizumab Plus Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Cancer) II фазы. В него вошли пациенты из Китая, Сингапура и Малайзии. Цель исследования – показать эффективность применения камрелизумаба в монорежиме у больных с назофарингеальной карциномой, не получавших ранее лечение. Медиана ВВП составила 3,7 мес, 1-летняя ВВП – 22 %, медиана ОВ – 17,1 мес, 1-летняя ОВ – 67,4 %.
- CAPTAIN-1st. Это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, целью которого была оценка эффективности добавления ингибитора PD-1 камрелизумаба к стандартной ХТ (гемцитабин + цисплатин) в 1-й линии лечения рецидивирующей или метастатической НФК. Выявлено улучшение показателей ВВП: в группе камрелизумаба медиана ВВП составила 9,7 мес, в группе плацебо – 6,9 мес (отношение рисков (ОР) 0,54; $p = 0,0002$). При обновленном анализе медиана ВВП увеличилась до 10,8 мес в группе камрелизумаба, в группе плацебо этот показатель был равен 6,9 мес (ОР 0,51). На момент анализа данные по ОВ были недостаточно зрелыми. Однако наблюдалась тенденция к улучшению этого показателя в группе камрелизумаба. Общий ответ в группе камрелизумаба составил 87 % (включая 5 % полных ответов), в группе плацебо – 81 % (включая 3 % полных ответов).
- Исследования в Европе. В странах Европы, где НФК встречается реже по сравнению с другими странами, проводятся небольшие клинические исследования для оценки эффективности камрелизумаба в комбинации с лучевой терапией. Их результаты продемонстрировали, что у пациентов, получающих этот препарат в сочетании с лучевой терапией, наблюдаются более высокие показатели полного ответа опухоли.

Побочные эффекты и безопасность камрелизумаба

Как и любой иммуномодулирующий препарат, камрелизумаб может вызывать нежелательные явления, связанные с активацией иммунной системы. Среди них наиболее часто встречаются кожные реакции, диарея, гепатотоксичность и эндокринные нарушения. Однако, как показали результаты клинических исследований, большинство побочных эффектов имеют умеренную степень тяжести и хорошо поддаются коррекции при своевременном вмешательстве.

Перспективы использования камрелизумаба в лечении назофарингеальной карциномы

На данный момент камрелизумаб демонстрирует обнадеживающие результаты у пациентов с НФК, особенно у тех, у кого ранее не был получен ответ на стандартную ХТ. В будущем возможны дополнительные исследования, направленные на изучение его эффективности в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммунотерапевтическими средствами. Кроме того, проводятся исследования действия камрелизумаба на более ранних стадиях заболевания с целью улучшения показателей долгосрочной выживаемости.

Заключение

Применение камрелизумаба при НФК открывает новые возможности в лечении пациентов с этой агрессивной формой рака. Несмотря на наличие побочных эффектов, эффективность данного препарата, используемого в сочетании с ХТ, довольно высока: отмечается улучшение показателей выживаемости и качества жизни больных. Для оптимизации схем лечения и повышения их безопасности необходимы дальнейшие исследования и клинические наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer Am J Cancer Res 2020;10(3):727.
2. Wong K.C., Hui E.P. The role of PD-1 inhibitors in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Treat Rev 2018;67:88–98. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104640
3. Eagle R.A., Trowsdale J. Promiscuity and the single receptor: NKG2D. Nat Rev Immunol 2007;7(9):737–44. DOI: 10.1038/nri2144
4. Xu Y., Liu Y, Ge Y. et al. Drug resistance mechanism and reversal strategy in lung cancer immunotherapy. Front Pharmacol 2023;14:1230824. DOI: 10.3389/fphar.2023.1230824
5. Raulet D.H., Guerra N. Oncogenic stress sensed by the immune system: role of natural killer cell receptors. Nat Rev Immunol 2009;9(8):568–80. DOI: 10.1038/nri2604
6. Lanier L.L. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. Nat Immunol 2008;9(5):495–502. DOI: 10.1038/ni1581
7. Groh V., Wu J., Yee C., Spies T. Tumor-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. Nature 2002;419(6908):734–8. DOI: 10.1038/nature01112
8. Lee A.W., Ma B.B., Ng W.T., Chan A.T. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective. J Clin Oncol 2015;33(29):3356–64. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.9347

Вклад авторов

Ю.В. Алымов: анализ научной литературы, написание текста статьи;
А.М. Мудунов, И.С. Романов: написание текста статьи, научное редактирование;
Б.Г. Пхешхова: поиск источников литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Alymov: analysis of scientific literature, article writing;
A.M. Mudunov, I.S. Romanov: article writing, scientific editing;
B.G. Pkshekhova: search for literary sources, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkshekhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена при спонсорской поддержке НПО «Петровакс Фарм».

Funding. The article was prepared with the sponsorship of the Petrovax Pharm.

Статья поступила: 02.12.2024. **Принята к публикации:** 19.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.
Article submitted: 02.12.2024. **Accepted for publication:** 19.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-55-76>

Современные подходы к ведению пациентов с краниофациальными опухолями (обзор литературы)

А.С. Дикарев¹, С.А. Варганян¹, А.А. Мартиросян²

¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350042 Краснодар, ул. 40-летия Победы, 14;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Контакты: Александр Арманович Мартиросян alexandermartirosyandoc@gmail.com

Введение. Злокачественные опухоли синоназальной области являются редкими и весьма разнообразными по гистологическому происхождению новообразованиями и составляют в среднем 0,2–1,1 % от общего числа впервые выявленных опухолей. Факторы риска, в той или иной степени патогенетически связанные с прогрессированием заболевания, в 80 % наблюдений включают мутацию в гене *TP53*, длительное воздействие промышленных аэро-поллютантов, курение, мужской пол и возраст старше 55 лет, в 85 % – инфицированность папилломавирусом человека и вирусом Эпштейна–Барр. Несмотря на значительный объем информации о подходах к ведению данной категории пациентов и рост числа современных наукоемких технологий, вопрос о выборе стратегии лечения, полностью удовлетворяющей требованиям объективной оценки эффективности и повышения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями, остается спорным.

В статье проанализированы 92 источника литературы, демонстрирующие и обобщающие опыт ведения пациентов со злокачественными новообразованиями краниофациальной локализации.

Цель работы – изучить современные подходы к лечению пациентов с опухолями краниофациальной локализации, выявить факторы успеха хирургического лечения и благоприятного отдаленного прогноза, разработать алгоритм ведения больных с синоназальными новообразованиями, обосновать целесообразность использования различных способов реконструкции пострезекционных дефектов.

Систематический подход к анализу эффективности и целесообразности современных методов лечения больных с опухолями краниофациальной области предполагает интеграцию нескольких ключевых концепций. Учет опытной хирургической командой индивидуальных характеристик пациента может привести к хорошим результатам лечения, включая увеличение показателей выживаемости.

Создание алгоритмов ведения данной категории пациентов и индивидуализация подбора реконструктивных методик являются важными задачами практического здравоохранения. Минимизация осложнений – одна из главных целей послеоперационного наблюдения за пациентами. Оптимальный подход к лечению даже столь бесперспективной в плане выживаемости и социальной реабилитации категории пациентов предполагает максимально возможное сохранение эстетических параметров лица и повышение качества жизни, что может быть достигнуто только при слаженной работе высокопрофессиональной междисциплинарной команды.

Ключевые слова: краниофациальная хирургия, синоназальные опухоли, повышение качества жизни пациентов

Для цитирования: Дикарев А.С., Варганян С.А., Мартиросян А.А. Современные подходы к ведению пациентов с краниофациальными опухолями (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2024;14(4):55–76.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-55-76>

Modern approaches for management patients with craniofacial tumors (literature review)

A.S. Dikarev¹, S.A. Vartanyan¹, A.A. Martirosyan²

¹Regional Clinical Emergency Hospital, Ministry of Health of Krasnodar Territory; 1440-letiya Pobedy St., Krasnodar 350042, Russia;

²Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia

Contacts: Alexander Armanovich Martirosyan alexandermartirosyandoc@gmail.com

Despite a significant amount of information on approaches to managing patients with craniofacial tumors, the increasing number of modern high-tech technologies, there remain a number of controversial issues regarding the choice of treatment strategy that fully satisfies the requirements of objective assessment of effectiveness and the improvement of quality of life for patients suffering from oncological disease. Craniofacial approaches sufficiently adhere to oncological principles and allow for the removal of even extensive tumors which greatly improve immediate and long-term outcomes, reliably enhancing quality of life, which is the most important task in the surgery of malignant skull base tumors. As evident from the aforementioned modifications and classical approaches to reconstruction of defects following craniofacial resections, in order to summarize the vast amount of information on the advantages and disadvantages of corresponding methods, a multicenter independent prospective study is needed, during which data from different clinics would undergo critical analysis using modern evidence-based medicine methods. On the path to methodological comprehension of existing concepts and actions towards creating one's own algorithms lies a multifactorial analysis of personal experience in management and undoubtedly the care of patients from a group with such an unfavorable prognosis for survival. An immediate observation that follows the realization of the practical significance of a surgical treatment algorithm common to all physicians and mid-level medical staff is that the most effective achievement of the above task lies in learning from one's own mistakes during patient care. Very encouraging research results, in which attempts are made at mastering new materials, herald a future scientific breakthrough in craniofacial reconstruction. The use of bioprosthetics and synthetic analogs is particularly relevant for those patients for whom reconstruction using their own tissues is contraindicated for various reasons. This article demonstrates the most outstanding achievements in the treatment of patients with sinonasal tumors.

Malignant tumors of the sinonasal region are rare and highly diverse in their histological origin neoplasms, accounting for an average of 0.2–1.1 % of all newly diagnosed tumors. Risk factors, to varying degrees pathogenetically linked to disease progression, include a mutation of the *TP53* gene in 80 % of cases, prolonged exposure to industrial air pollutants, smoking, male gender, and age over 55 years in 85 % of cases, infection with human papillomavirus and Epstein–Barr virus. Despite a substantial amount of information on approaches to managing this patient population, the increasing number of modern technology-intensive methods has led to ongoing debates regarding the selection of a treatment strategy that fully meets the requirements for objectively assessing efficacy and improving the quality of life of patients suffering from oncological disease.

Aim. To investigate modern approaches to treatment of patients with tumors of the cranioccephalic location, identify factors of surgical treatment success and favorable long-term prognosis, develop a management algorithm for patients with sinonasal neoplasms, provide rationale for using various reconstruction techniques for postresection defects.

Systemic approach to the analysis of effectiveness and expediency of modern approaches to treatment of patients with tumors of the cranioccephalic region requires integration of several key concepts. Taking into account individual characteristics of the patient by an experienced surgical team can lead to good treatment results including increased survival rates.

Development of algorithms for management of patients of this category and individualization of selection of reconstructive techniques are important problems in practical healthcare. Minimization of complications is one of the main goals of postoperative patient observation. The optimal approach to treatment even in this prospectless in the context of survival and social rehabilitation group of patients assumes greatest possible preservation of facial esthetic features and increased quality of life which can be achieved only with well-coordinated work of highly professional interdisciplinary team.

Keywords: craniofacial surgery, sinonasal tumors, life quality improvement

For citation: Dikarev A.S., Vartanyan S.A., Martirosyan A.A. Modern approaches for management patients with craniofacial tumors (literature review). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):55–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-55-76>

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) синоназальной области являются редкими и разнообразными по гистологическому происхождению опухолями [1]. В среднем они составляют 0,2–1,1 % от общего числа впервые выявленных новообразований [2]. Факторы риска, в той или иной степени патогенетически связанные с прогрессированием заболевания, в 80 % наблюдений включают мутацию в гене *TP53*, длительное воздействие промышленных аэропеллютантов, курение, мужской пол и возраст старше 55 лет, в 85 % — инфицированность папилломавирусом человека и вирусом Эпштейна–Барр [3, 4].

Хирургия лицевого черепа — относительно молодое направление, развитие которого во многом обязано Р. Tessier. В 1967 г. он выступил на Международном конгрессе по пластической хирургии в Риме и произвел сильное впечатление на хирургическое сообщество, доложив об успешном удалении опухоли основания черепа путем краниофациальной резекции.

Гистологическая структура новообразований свидетельствует о наличии большого многообразия их морфологических форм: в 75 % случаев встречается плоскоклеточная карцинома, далее по распространенности следуют аденокарцинома и аденокистозная карцинома, суммарно составляющие 15 % от общего числа зафиксированных

опухолей, в 10 % случаев наблюдаются относительно редкие гистологические варианты – недифференцированная назальная карцинома, ольфакторная нейробластома, эстеziонейробластома, синоназальные нейроэндокринные опухоли, а также рабдомиосаркома, хондросаркома и лимфома [5, 6]. Особенности новообразований, имеющих первичную синоназальную локализацию [7, 8], являются их агрессивный рост и способность к инвазии в полость черепа, а именно в области передней и средней черепных ямок, нередко с инвазией в твердую мозговую оболочку и вещество головного мозга. Зачастую на запущенных стадиях процесса встречается вовлечение опухолевого субстрата в витальные структуры, что значительно затрудняет краниофациальные резекции. Выживаемость и отдаленный прогноз качества жизни пациентов с параназальными (назальными) опухолевыми процессами во многом определяются своевременной диагностикой, подбором индивидуальной программы лечения и последующей реабилитацией, включая реконструктивный этап с использованием высокотехнологичных методов. По данным проспективных исследований [3, 9–12], 5-летняя выживаемость пациентов с данной патологией становится предметом дискуссии для специалистов-онкологов. Так, M. Taylor и соавт. утверждают, что данный показатель в группе больных, которым проведена открытая радикальная краниофациальная резекция, адьювантная лучевая терапия (ЛТ) и химиотерапия (ХТ), на 24,5 % ниже, чем в группе больных, которые прошли только хирургический этап лечения [1].

Также доказано, что использование эндоскопических и эндоскопически ассистированных подходов к лечению ведет к значительному повышению показателей 5-летней выживаемости [10, 13, 14]. По мнению Д.С. Спирина и соавт., за последние 30 лет не наблюдается тенденции к их росту, несмотря на внедрение новых схем лечения; игнорирование адьювантной ЛТ значительно ухудшает прогноз пациентов с краниофациальными ЗНО, а ХТ повышает показатели выживаемости без прогрессирования [10]. Краниофациальная резекция, будучи «золотым стандартом» [5, 11] удаления ЗНО синоназальной области, вовлекающая переднюю и среднюю черепные ямки, нередко влечет за собой ряд специфических осложнений, возникающих по причине неадекватной предоперационной подготовки больных, а также выбора неподходящих индивидуальной стратегии первичного вмешательства, реконструктивного этапа лечения и послеоперационной реабилитации [7, 15–18].

Таким образом, несмотря на значительный объем информации о подходах к ведению пациентов данной категории и рост числа современных наукоемких технологий, вопрос о выборе стратегии лечения, полностью удовлетворяющей требованиям объективной оценки эффективности и повышения качества жизни

пациентов с онкологическими заболеваниями, остается спорным.

Цель работы – изучить современные подходы к лечению пациентов с опухолями краниофациальной локализации, выявить факторы успешности хирургического лечения и благоприятного отдаленного прогноза, разработать алгоритм ведения больных с синоназальными новообразованиями, обосновать целесообразность использования различных способов реконструкции пострезекционных дефектов.

Проанализированы 92 источника литературы, демонстрирующие и обобщающие опыт ведения пациентов с ЗНО краниофациальной локализации.

Систематический подход к анализу эффективности и целесообразности современных методов лечения больных с опухолями краниофациальной области предполагает интеграцию нескольких ключевых концепций. Учет опытной хирургической командой индивидуальных характеристик пациента может обеспечить хорошие результаты лечения, включая увеличение показателей выживаемости.

Хирургический доступ

Краниофациальная область анатомически сложна и имеет большое функциональное и косметическое значение, что делает ее реконструкцию сложной задачей [19]. При лечении опухолей переднего и среднего оснований черепа особое внимание нужно уделить достижению хороших эстетических результатов [20].

Выбор доступа зависит от многих особенностей опухоли, включая ее гистологическую природу, размеры, место исходного роста, величину внутричерепной и внечерепной частей, консистенцию, степень латерального распространения, наличие интрадурального роста, поражение зрительного пути и передних отделов Виллизиева круга, наличие или отсутствие внутричерепной гипертензии, необходимость тракции мозга для достижения опухоли, а также от технических сложностей пластики дефектов основания черепа [21]. В литературе описаны следующие способы обеспечения доступа к основанию черепа:

- 1) транслокация верхней челюсти [22];
- 2) удаление скуловой кости как модификация скулоорбитального доступа [23];
- 3) комбинированные доступы [22]:
 - трансорально-трансконъюнктивный доступ [24];
 - комбинированный доступ для удаления опухолей подвисочной и крылонебной ямок, крыловидно-челюстного пространства;
 - транслокация поликомпозитного лицевого лоскута [25] (рис. 1);
 - передняя краниофациальная резекция [26];
- 4) транскраниальные доступы [21];
- 5) трансбазальные доступы [21];
- 6) экстракраниальные доступы [21];

- 7) трансоральные доступы [27];
- 8) субкраниальные доступы [23];
- 9) эндоскопически ассистированные доступы [28].

Доступ с транслокацией верхней челюсти описан как оптимальный способ при хирургическом лечении рецидивирующей назофарингеальной карциномы после проведения ЛТ [21]. Удаление скуловой дуги обеспечивает доступ к центру основания черепа через антеролатеральный коридор напрямую вдоль дна средней черепной ямки. Этот метод широко применяется при модификации скулоорбитального и субтемпорального доступов. Данная техника помогает добиться лучшей видимости различных глубоких анатомических структур, расположенных вокруг заднего клиновидного отростка, с минимальной ретракцией мозга. Кроме того, в подходе к подвисочной ямке удаление скуловой дуги является обязательным шагом, чтобы обеспечить доступ без препятствий [23].



Рис. 1. Транслокация поликомпозитного лицевого лоскута

Fig. 1. Translocation of a polycomposite facial flap

Использование комбинированных доступов позволило выполнить радикальное удаление опухоли в 89,29 % случаев [22]. Малоинвазивный комбинированный трансорально-трансконъюнктивальный доступ при проведении краниоорбитофациальной резекции позволяет сохранить на реконструктивном этапе операции свободный костный лоскут после осуществления орбитозигматической краниотомии, исключить протяженный наружный разрез на коже лица, избежать пересечения структур поверхностной мышечно-апоневротической системы лица, минимизировать протяженные эстетические дефекты, ускорить сроки реабилитации больных с опухолями лицевого скелета средней трети лица, верхней челюсти и скулоорбитального комплекса. Комбинированный трансконъюнктивально-трансоральный доступ в резекционной хирургии костей средней зоны лица безопасен для пациента и комфортен для хирурга. Этот доступ предполагает получение предсказуемых эстетических и функциональных результатов, уменьшает период пребывания больного в стационаре, а также снижает стоимость лечения [24].

Метод транслокации поликомпозитного лоскута является безопасным, надежным, обеспечивает широту манипуляций на этапе резекции, позволяя выполнить удаление опухоли единым блоком. При этом на этапе входа в операцию и достижения патологического очага удается избежать резекции жизнеспособных опорных структур лицевого черепа, а отсутствие потери васкуляризации костной ткани создает условия для профилактики дефицита функциональной нагрузки в послеоперационном периоде. Транслокация поликомпозитного лоскута не может препятствовать возможности проведения одномоментной реконструкции, в том числе с использованием синтетических материалов, аутотрансплантации. Формирование сложноконтурного лицевого лоскута не предполагает необходимости в микрохирургическом реанастомозировании ствола и ветвей лицевого нерва и обеспечивает минимизацию выпадения функции мимической мускулатуры. Применение транслокации поликомпозитного лицевого лоскута обеспечивает широкий доступ к патологическому процессу в глубоких структурах лица и боковым отделам основания черепа, снижает частоту развития интра- и послеоперационных осложнений, включая мальпозицию нижнего века, позволяет сохранить целостность всех ветвей лицевого нерва, функции мимической мускулатуры, добиться максимальной эстетико-функциональной реабилитации средней зоны лица, уменьшает сроки пребывания пациента в стационаре [25].

Передняя краниофациальная резекция предполагает использование в основном комбинированных доступов [4]. Чаще всего их применяют при хирургическом лечении срединных злокачественных краниофациальных новообразований, местом исходного роста

которых, как правило, является синоназальный тракт. Существуют 3 варианта передней краниофациальной резекции: классическая, комбинированная краниоэндоскопическая и полностью эндоскопическая [26]. Злокачественные новообразования околоносовых пазух с поражением переднего отдела основания черепа традиционно удаляются в ходе краниофациальной резекции, которая включает трансфациальный разрез в сочетании с краниотомией. Этот подход, впервые описанный в 1963 г. A.S. Ketcham и соавт., остается основным в лечении распространенного злокачественного поражения передней черепной ямки. Изначально он был ассоциирован со значительной травматизацией. Со временем совершенствование хирургической техники и улучшение периоперационного ухода способствовали снижению количества осложнений [28].

Транскраниальные доступы, при которых используют бикоронарный разрез и краниотомию, обеспечивают широкий обзор срединных структур, включая передние отделы основания черепа, вплоть до ската, базальных отделов лобных долей, полости носа, околоносовых пазух, медиальных отделов глазниц, и дают возможность одномоментно удалить срединные экстра- и интракраниальные новообразования, осуществить более комфортный и эффективный контроль над кровотечением и многослойную пластику дефекта основания черепа, благодаря доступности надкостницы и других местных тканей. Тем не менее расширенные транскраниальные доступы травматичны и могут привести к развитию различных осложнений, в числе которых некроз скальпа, повреждение лобной ветви лицевого нерва, раневая инфекция, послеоперационные кровотечения и кровоизлияния, напряженная пневмоцефалия, ликворея, менингит, абсцесс и отек мозга, тракционное повреждение мозговой ткани, дисфункция экстраокулярных мышц, энтофтальм, слепота, эндокринные и водно-электролитные нарушения, косметические дефекты. Еще одна особенность срединных транскраниальных доступов — невозможность визуализации на ранних этапах операции зрительных путей и передних отделов Виллизиева круга, расположенных позади опухоли [21].

Трансбазальные доступы (через лобную пазуху и субкраниально) стали альтернативой передней краниофациальной резекции благодаря возможности одномоментного удаления внутри- и внечерепной порций опухоли через один и тот же доступ. Из трансбазальных доступов, обеспечивающих подход к срединным опухолям передней черепной ямки с экстра- и интракраниальным распространением, чаще всего применяют доступ через лобную пазуху [21].

Трансфациальные и сублабиальные доступы в основном использовались при ЗНО синоназальной локализации. Сегодня они представляют только исторический интерес. В настоящее время эти доступы почти полностью вытеснены эндоскопическими эндо-

назальными доступами, возможности и ограничения, эффективность и безопасность которых стали предметом непрекращающихся дискуссий. В мире предпринимались попытки позиционировать эндоскопический эндоназальный доступ как альтернативу транскраниальным доступам при удалении опухолей передней черепной ямки, в частности менингиом. Однако неоспоримым является то, что, несмотря на внедрение новых методов пластики дефектов основания черепа васкуляризованными местными тканями, ликворея при данном доступе наблюдается значительно чаще, чем при транскраниальном подходе. По мнению ряда экспертов, эндоскопическое эндоназальное удаление является оптимальным методом при срединных новообразованиях основания черепа, преимущественно с экстрадуральным распространением [21].

Субкраниальный подход показал безопасность и эффективность при визуализации синоназальных ЗНО с проникновением в основание черепа. Он может быть объединен с другими доступами, такими как эндоскопический доступ, обнажение средней зоны лица (midface degloving), орбитальная экзентерация или другими трансфациальными доступами для обеспечения подхода к распространенным опухолям. Полное удаление опухолевой массы целиком возможно даже при распространении в подвисочную ямку. Неврологические осложнения и оперативная летальность при субкраниальном подходе наблюдаются реже по сравнению с резекцией с использованием традиционного трансфациально-транскраниального доступа [29].

За последнее десятилетие наибольшим техническим достижением в области хирургии стало использование эндоскопа в качестве вспомогательного средства в хирургическом лечении патологии основания черепа. Изначально эндоскоп применяли при воспалительных заболеваниях пазух и доброкачественных опухолях параназальных локализаций. Преимуществами подхода с его использованием перед традиционными краниофациальными доступами являются визуализация глубоких структур, потенциальное снижение ретракции лобной доли и уменьшение частоты развития послеоперационных фистул. Однако частота возникновения ликвореи при применении эндоскопического эндоназального подхода оказалась выше, чем при использовании традиционных подходов [28]. Поскольку эндоназальная и краниоэндоскопическая резекции опухолей основания черепа все еще являются относительно новыми методами, не установлен единый алгоритм определения наиболее оптимального доступа к передней черепной ямке, и обе эти техники продолжают совершенствоваться [28].

Концепцию наиболее оптимального хирургического доступа, помимо всего прочего, следует рассматривать с позиции взаимодействия операционной бригады, ведь ни один из независимых факторов так сильно

поверхностной височной артерией, который сохраняет жизнеспособность и интегрируется даже в зоне постоблучения. Такие свойства, как тонкость, пластичность, сворачиваемость и наличие длинного ствола, делают его универсальным материалом для реконструкции различных дефектов основания черепа как у взрослых, так и у детей. В операциях на средней черепной ямке лоскут височно-теменной фасции доказал свою эффективность у пациентов с высоким риском истечения цереброспинальной жидкости. Его транспозиция в полость носа через височно-подвисочный туннель описана при реконструкции дефектов переднего отдела основания черепа. Использование лоскута височно-теменной фасции – безопасная и эффективная техника с минимальной дополнительной morbidity. Модификация данного метода реконструкции обеспечивает транспозицию этого лоскута через эпидуральный коридор для достижения передней черепной ямки, особенно при больших дефектах [40].

Для реконструкции основания черепа после резекции опухолей с использованием трансптеригоидного доступа краниофациальные хирурги, специализирующиеся на реконструктивных операциях, также применяют комбинированный височный кожно-фасциальный лоскут. Он представляет собой вариант регионарного многослойного лоскута (рис. 3).

Ножка лоскута благодаря своему анатомическому расположению часто остается сохраненной и после повторных микрохирургических или эндоскопических процедур, поэтому этот трансплантат можно использовать для реконструкции даже у пациентов, которым выполнены несколько операций [42].



Рис. 2. Перикраниальный лоскут
Fig. 2. Pericranial flap



Рис. 3. Височный доступ. Планирование забора височного мышечно-фасциального лоскута

Fig. 3. Temporal access. Planning of temporal musculofascial flap retrieval

Для устранения недостатков перикраниального лоскута после эндоскопически ассистированной краниофациальной резекции при закрытии дефекта может быть использован назосептальный лоскут [38]. Перикраниальный лоскут получает питание от надблоковой или надглазничной артерии. Его традиционно применяют для реконструкции основания черепа. Перикраниальный лоскут, расположенный по краям от опухоли, не может быть использован для реконструкции [20, 42]. Его применение не представляет опасности при дефектах небольших размеров [36].

Хотя перикраниальный лоскут обеспечивает васкуляризованную реконструкцию передней черепной ямки после удаления опухоли, существуют 3 основных ограничения в его использовании для реконструкции этих дефектов:

- 1) может возникнуть частичное или полное отторжение лоскута в раннем и позднем постоперационных периодах (в раннем периоде это обусловлено ятрогенными разрывами во время выделения лоскута, в позднем – проблемами в местном заживлении раны, например после ХТ или ЛТ);
- 2) дистальная часть перикраниального лоскута пришивается к твердой мозговой оболочке, к которой довольно сложно обеспечить доступ в этой плоскости;
- 3) недостаточная длина лоскута и/или снижение кровоснабжения дистальной части лоскута могут привести к некрозу и в последующем – к постоперационной ликворее [38].

Известна двухслойная/расщепленная техника применения перикраниального лоскута для восстановления передних отделов основания черепа, благодаря которой можно успешно остановить утечку цереброспинальной жидкости у пациентов, перенесших радикальное удаление опухоли. Эту технику целесообразно

и эстетическую реконструкцию основания черепа, сопряженную с восстановлением дефектов костей лицевого скелета, благодаря чему значительно повышается качество жизни пациентов [48]. При большинстве эндоскопических реконструкций используют васкуляризованный назосептальный лоскут, особенно если планируется адьювантная терапия. Если такое лечение не предполагается, предпочтительна краниотомия для послойной реконструкции с применением надкостничного лоскута [28].

Повышение риска развития осложнений при реконструкциях с применением свободных трансплантатов из тканей бедра или широчайшей мышцы спины может быть обусловлено тем, что они используются для более объемных, сложных дефектов. Данные трансплантаты должны использоваться при более сложных ранах, при которых часто развиваются нежелательные явления (НЯ). Также большие объем и вес свободных трансплантатов из тканей бедра или широчайшей мышцы спины увеличивают вероятность их разрыва [30].

Лоскут с включением широчайшей мышцы спины позволяет пересадить большой объем тканей, достаточный для закрытия обширных дефектов, имеет сосуды большого диаметра и длинную сосудистую ножку. Недостатком этого лоскута является невозможность его забора одновременно с резекционным этапом [31–35].

При объеме дефекта $>71 \text{ см}^3$ методом выбора является реконструкция с использованием кожно-мышечного антеро-латерального лоскута [31–35]. Его применение — эффективный метод профилактики сообщения полостей носа и черепа [36]. Лоскут широчайшей мышцы спины и антеро-латеральный лоскут бедра способны предоставить большой объем тканей [39].

Результаты исследований показывают, что при восстановлении пострезекционных дефектов тканями из предплечья наблюдается низкий риск развития послеоперационных осложнений. Однако это обязательно указывает на то, что данная методика является предпочтительной при всех дефектах основания черепа. Ткань донорского участка предплечья менее объемная, что может снизить вес и, таким образом, напряжение трансплантата [30].

При дефектах твердой мозговой оболочки используют лоскут предплечья, что способствует снижению риска возникновения осложнений. Мягкие ткани предплечья также являются потенциально высоковаскуляризованным трансплантатом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с ротационными лоскутами. При использовании двойной системы венозного дренажа при трансплантации тканей предплечья наблюдается снижение частоты развития васкулярных осложнений по сравнению с применением свободных лоскутов, таких как антеро-латеральный лоскут бедра и лоскут с использованием широчайшей мышцы

спины, которые ограничены одной системой венозного дренажа [30].

При резекции передней черепной ямки с вовлечением решетчатой пластинки и крыловидной области успешно применяется лучевой лоскут. При небольшом объеме дефекта ($<70 \text{ см}^3$) реконструкция может быть выполнена с помощью кожно-фасциального лучевого лоскута [31–35]. Костно-кожный лучевой лоскут обеспечивает идеальную композитную ткань для реконструкции обширных дефектов передней черепной ямки. Основным недостаток этого лоскута — плохое сочетание цвета кожи и отсутствие волосяного покрова [39]. Костно-кожный лоскут — метод выбора при костных дефектах. Он обеспечивает меньший запас кости, но легче позиционируется и моделируется. Кроме того, обычно этот лоскут имеет длинную сосудистую ножку, которая легко достигает преаурикулярной поверхностной височной системы без необходимости пересадок вен [39].

Одним из вариантов реконструкции обширных дефектов, требующих восполнения большого объема мягких тканей, является применение миофасциального свободного кожно-мышечного лоскута прямой мышцы живота, преимуществом которого является толстый мышечный слой [36]. Кроме того, при необходимости этот лоскут можно забрать с широкой кожной площадкой. Глубокие нижние надчревные сосуды и ветви внутренней подвздошной артерии составляют сосудистую ножку кожно-мышечного лоскута прямой мышцы живота. Среди его основных преимуществ необходимо отметить большой диаметр сосудистой ножки и возможность забора одновременно с удалением первичного очага. Недостатками этого лоскута являются небольшая длина сосудистой ножки (5–7 мм) и возможность образования вентральных грыж в связи со слабостью передней брюшной стенки в послеоперационном периоде [31–35].

Вертикальный лоскут прямой мышцы живота — наиболее подходящий вариант для укрытия твердой мозговой оболочки, реконструкции неба и носа. Васкуляризованные ткани этого лоскута обеспечивают более приемлемые эстетические результаты, чем при протезировании, поскольку они могут имитировать щеку и костные выступы. Малоберцовый трансплантат вряд ли способен компенсировать объем, потерянный при максилэктомии, поскольку все равно дополнительно требуются мягкие ткани. Применение вертикального лоскута прямой мышцы живота позволяет достичь высоких эстетических результатов, поскольку оно дает возможность создавать опору для мягких тканей, что уменьшает риск развития мальпозиции век [19].

При ограниченных дефектах основания черепа реконструкция может заключаться только в восстановлении твердой мозговой оболочки. Простой линейный дефект обычно восстанавливается путем наложения

швов – непрерывного или узловых. Также небольшие дефекты могут быть устранены путем перемещения апоневротического или мышечно-апоневротического лоскута на питающей ножке. Стоит отметить, что при больших комбинированных дефектах с вовлечением кожи, костных структур и твердой мозговой оболочки попытка выполнить пластику местными или регионарными лоскутами в 90 % случаев приводит к осложнениям [31–35].

Результаты недавно опубликованного исследования N. Thompson и соавт. демонстрируют, что применение лоскута из ткани слизистой оболочки полости рта может быть предпочтительной опцией для реконструкции латерального основания черепа: это способствует снижению риска развития осложнений, времени нахождения в стационаре и обеспечивает хорошие косметические результаты у некоторых пациентов. Данный лоскут можно использовать при реконструкции сложных дефектов в сочетании с другими трансплантатами, такими как ротационный лоскут височной мышцы. Имеется тенденция к использованию лоскутных тканей из области надключичной ямки для реконструкции латерального основания черепа [30]. У пациентов с заболеванием IV стадии целесообразно рассматривать возможность проведения более экстенсивной резекции и реконструкции с пересадкой свободной ткани [30]. При резекции твердой мозговой оболочки на первом этапе необходимо выполнить ее пластику для профилактики назальной ликвореи и последующего развития восходящей инфекции [31–35]. Для профилактики послеоперационных осложнений в ряде случаев оптимально использовать билатеральный (обратный) лоскут височной мышцы в связи с отсутствием сосудистых анастомозов, минимальным повреждением донорской зоны и отсутствием необходимости специфической фиксации (он соединен с интракраниальной зоной) [36].

Перикраниальный и обратный височный лоскуты не могут надежно изолировать вещество мозга от флоры верхних дыхательных путей у пациентов, получавших ЛТ и ХТ, которым требуется обширная резекция костей черепа. Для размещения билатерального височного лоскута необходимо выполнить остеотомию лобной кости с двух сторон, что неблагоприятно сказывается на эстетических результатах (рис. 4) [36].

Оптимальным является подход, при котором перед пересадкой лоскута проводится обработка костных краев. Для предотвращения инфицирования следует использовать систему непрерывной ирригации и всасывания [36].

Реконструкция широких дефектов основания черепа, возникших вследствие мультимодального лечения ЗНО основания черепа, представляет собой сложную задачу. Эндоназальные лоскуты на ножке обычно являются наиболее приемлемыми, однако имеют ряд недостатков, таких как небольшой размер, недоступность,

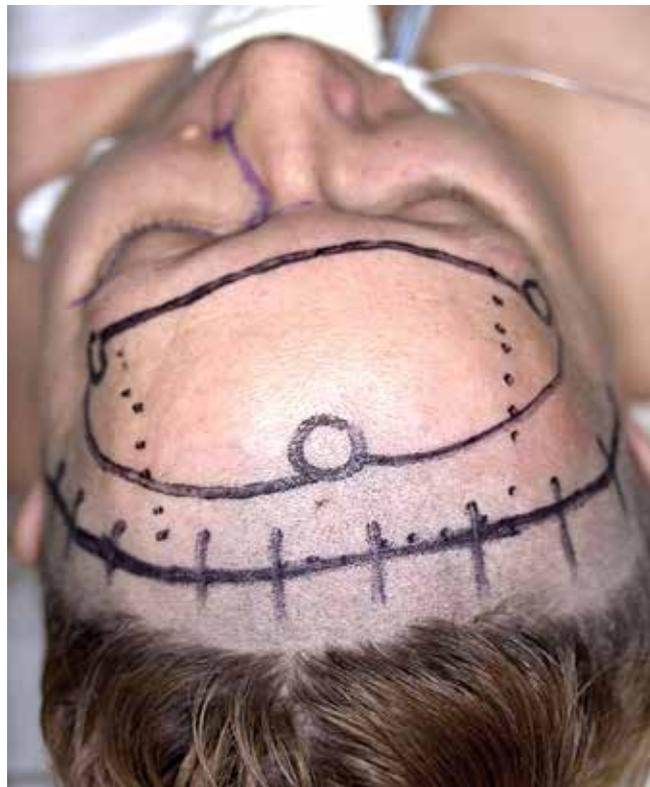


Рис. 4. Разметка перед остеотомией лобной кости. Планирование забора перикраниального лоскута

Fig. 4. Mapping prior to frontal bone osteotomy. Planning of pericranial flap retrieval

недостаточность размера лоскута, что осложняет проведение спасительных операций. Кроме того, проведенная ранее ЛТ неблагоприятно влияет на жизнеспособность регионарного лоскута [40].

Также в литературе описана синтетическая реконструкция, при которой используются титановые пластины и различные костные цементы. Применение этих субстратов связано с высоким риском инфекции при условии одновременной или предшествующей ЛТ и обеспечивает лишь механический барьер между передней черепной ямкой и носовой полостью с надеждой на формирование волоконного закрытия трансплантата и дефекта [45, 46].

При работе с более объемными трансплантатами необходимо учитывать напряжение раны и гравитационное воздействие на трансплантат. Тщательное соединение тканей и использование глубоких швов для поддержания массы трансплантата являются важными факторами снижения риска его отторжения [30].

В целом сложность резекций и реконструкций латерального и переднего отделов основания черепа не позволяет выбрать один (идеальный) метод для закрытия дефекта. Хирург, выполняющий реконструкцию, должен оценить все варианты и выбрать способ, который, по его мнению, наилучшим образом подойдет

для замещения того или иного дефекта [30]. Оптимальный метод реконструкции должен предполагать использование водоустойчивого препятствия для предотвращения истечения цереброспинальной жидкости, а также полное разграничение полостей носа и черепа, обеспечение достаточного объема трансплантированных тканей для заполнения «мертвого пространства» и применение хорошо кровоснабжаемой ткани для закрытия дефекта [20].

Выбор метода реконструкции зависит от объема и локализации дефекта, возраста и общего состояния пациента, опыта и предпочтений хирурга. Таким образом, выбор лоскута при резекции зависит от объема дефекта [31–35]. Ограничения используемых хирургических методов подчеркивают важность разработки новых стратегий для восстановления формы и замещения функции отсутствующих или поврежденных мягких и костных тканей лица и черепа в целях достижения хороших эстетических результатов [19].

Для обобщения информации о преимуществах и недостатках технологий реконструкции дефектов после краниофациальных резекций требуется проведение многоцентрового независимого проспективного исследования, в ходе которого данные различных клиник подверглись бы критическому анализу с использованием современных методов доказательной медицины.

Моно- и полимодальность в лечении пациентов с опухолями краниофациальной локализации

Особого внимания заслуживает вопрос о противоречивости результатов метаанализов, целью которых служит обнаружение взаимосвязи между использованием адьювантных и неадьювантных химиорадиотерапевтических методов лечения и повышением выживаемости пациентов с краниофациальными опухолями. Существует мнение, что изолированное применение хирургического лечения, ставящего во главу угла обширную резекцию с отрицательными краями, в долгосрочной перспективе с позиции общей выживаемости является оптимальным подходом к ведению больных с данной патологией. Однако в противовес этому тезису встречаются наблюдения, указывающие на непосредственную взаимосвязь положительной динамики показателей выживаемости и применения ЛТ.

Химиолучевая терапия (ХЛТ) традиционно применяется для лечения опухолей синоназальной локализации. Результаты ряда исследований показывают, что выживаемость пациентов, подвергшихся ХЛТ, незначительно отличается от выживаемости пациентов, которым проведено первичное хирургическое вмешательство. Статистически значимой разницы в показателях 3-летней выживаемости и выживаемости без прогрессирования больных, получивших ХЛТ, и больных, которых лечили хирургическим методом в сочетании

с ЛТ, не обнаружено. Это подтверждает, что ХЛТ является альтернативным вариантом лечения распространенного рака синоназальной области [49].

Хотя хирургическое вмешательство сравнительно недавно признано традиционной методикой при синоназальных опухолях, а ХЛТ используется в основном как альтернативный вариант, перед установлением «золотого стандарта» лечения данной патологии нужно учитывать показатели выживаемости и качество жизни пациентов. У больных, которым противопоказана операция или которые отказываются от нее, применяют ХЛТ. Результаты метаанализов продемонстрировали, что при таком лечении и при хирургическом вмешательстве в сочетании с ЛТ не наблюдается значительных различий в выживаемости. Это особенно актуально для пациентов с распространенным нерезектабельным раком полости рта [49]. В рекомендациях Национального института онкологии США (National Cancer Institute, NCI) при распространенной плоскоклеточной карциноме предпочтение отдается хирургическим методам, а ХЛТ предлагается в качестве альтернативы.

Хирургическое лечение значительно улучшило средние показатели общей и болезнь-ассоциированной выживаемости по сравнению с ХЛТ [50]. Обширная резекция опухоли, т.е. удаление всей видимой на момент операции опухоли, является стандартом лечения различных новообразований. Внутрочерепные глиомы и местно-распространенный рак печени часто удаляют с сохранением тканей. В таких случаях рутинное использование широкой отрицательной маргинальной резекции либо технически невозможно, либо вызывает серьезные осложнения, что сводит на нет потенциальную пользу лечения. Результаты такой тактики при краниофациальных резекциях, когда большая часть опухоли удаляется не полностью, а с сохранением положительных границ резекции и предполагается последующая ЛТ, еще не полностью изучены. По нашему мнению, достижение чистых краев резекции должно быть целью хирургического лечения данной категории пациентов [51].

Многие исследователи сообщают, что нет существенной связи между выживаемостью и адьювантной ЛТ, хотя в ходе ее применения частота локального рецидивирования стремительно снижается [51]. Адьювантная терапия может быть показана, когда ее эффективность как при самостоятельном применении, так и в комбинации превышает накопительную токсичность. Обычно адьювантную ЛТ назначают с целью улучшения локорегионарного контроля (т.е. для усиления эффекта хирургического вмешательства) и повышения показателей общей выживаемости.

Доказано, что послеоперационная ЛТ является эффективным методом лечения опухолей, за исключением меланомы слизистых оболочек. Роль послеоперационной ХТ при большинстве биологических вариантов

опухолей неясна, но ее используют у специально отобранных пациентов с карциномой параназальной области, нейробластомой обонятельного нерва, меланомой слизистых оболочек, саркомой мягких тканей и высокодифференцированной остеосаркомой черепно-лицевой области, у которых заведомо ожидаются положительные результаты лечения [52]. Полное удаление опухоли считается ключевым фактором в достижении оптимальных результатов лечения при саркомах костей, в то время как эффективность и предполагаемые сроки начала ХТ остаются неясными. Не выявлено статистически значимой разницы в выживаемости пациентов, получивших адьювантную и неадьювантную ХТ. Есть данные, свидетельствующие о наличии ассоциации адьювантной ХТ с более высоким риском смерти в первые 5 лет после установления диагноза. Однако у пациентов, получивших неадьювантную ХТ, наблюдались более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами, которым была проведена адьювантная ХТ: 54,49 и 43,55 % соответственно [53]. Химиотерапия повышает показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных с краниофациальными опухолями, у которых новообразование расположено в верхней челюсти, есть положительные резекционные края или опухоль имеет высокую степень злокачественности. У пациентов с локальным рецидивом, получающих ХТ, эти показатели были более высокими, чем у пациентов, которым ХТ не проводилась. У больных с остеобластомой наблюдались лучшие показатели безрецидивной выживаемости при применении ХТ.

При сравнении результатов неадьювантной и адьювантной ХТ не обнаружено значительного улучшения показателей выживаемости после повторного хирургического вмешательства. При добавлении к хирургическому лечению ЛТ и/или ХТ также не выявлено повышения этих показателей. Не обнаружено различий и в 5-летней выживаемости между пациентами, которые получили только хирургическое лечение, и пациентами, которым проведены операция и адьювантная ХТ. Выявлено, что ХТ не влияет на показатели общей или специфической выживаемости. Пациенты с локальным рецидивом или отдаленными метастазами имели более благоприятный прогноз при применении ХТ, хотя различия не были статистически значимыми. L. Liang и соавт. сообщают, что положительный ответ на неадьювантную ХТ коррелировал с лучшими показателями выживаемости без локального рецидивирования, выживаемости без отдаленного рецидива и общей безрецидивной выживаемости у пациентов с краниофациальными опухолями. Однако значительного эффекта от неадьювантной ХТ выявлено не было. Комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство, ХТ и ЛТ, оказалось предпочтительным по результатам многих ретроспективных исследо-

ваний. У пациентов с опухолями, расположенными в верхней челюсти, выявлено положительное влияние ХТ на выживаемость. Лучшие показатели выживаемости наблюдались у больных остеобластомой, получивших ХТ, а также у больных с локальными рецидивами [54]. Таким образом, для ясного понимания преимуществ того или иного подхода необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований [53].

В настоящее время исследуются и новые подходы: иммунная, гормональная и таргетная терапия с применением препаратов, селективно направленных на внутри- и внеклеточные сигнальные пути [52].

Алгоритмы ведения пациентов с краниофациальными опухолями

Попытки оптимизации подходов к ведению онкологических пациентов зачастую терпят неудачу при столкновении с реалиями конкретного медицинского учреждения, включая подготовку хирургической бригады, оснащение операционной, анестезиологическое пособие и, что самое главное, послеоперационное наблюдение в анестезиолого-реаниматологическом отделении. Несмотря на упомянутые организационно-финансовые сложности, разрабатываются алгоритмы ведения больных с синоназальными опухолями. J. Broyles и соавт. предприняли попытку классифицировать подходы к реконструкции, исходя из локализации дефекта: кожа головы, лобная область, глазница, нос.

Реконструкция кожи головы имеет 3 цели: защиту внутричерепного содержимого, восстановление контура кожи головы и восстановление волосяного покрова. Обширные дефекты, размер которых >25 см², требуют применения больших ротационных лоскутов, тканевого расширения или пересадки свободных тканей. Самыми часто используемыми свободными лоскутами являются лоскуты на основе торакодорсальной, нисходящей бедренной артерий, лучевой и локтевой артерий. К сожалению, нет лоскутов, которые бы имитировали волосяной покров кожи головы. Для замещения дефектов кожи головы размером >25 см² без потери кости многие авторы рекомендуют использовать только мышечный лоскут на основе торакодорсальной артерии с одновременным покрытием несетчатый лоскутом кожи. Этот лоскут может быть взят вместе с костью, если требуется обработка остеопластического дефекта. Преимуществами мышечного лоскута на основе торакодорсальной артерии являются большая площадь кожи, длинная ножка и возможность васкуляризированной аутокостной реконструкции. К его недостаткам относятся развитие со временем атрофии мышц и ограниченное количество костной ткани. Атрофия мышц может способствовать отторжению имплантата, поэтому предпочтительно применять крупный кожный компонент для обеспечения подходящего покрытия аллопластического имплантата, а не просто

мышцу с лоскутом кожи. Лоскут на основе нисходящей бедренной артерии также предоставляет отличные мягкие ткани для замещения как небольших, так и обширных дефектов. Предпочтительно использовать фасциально-кожный лоскут, поскольку он выдерживает ЛТ и является методом выбора для покрытия аллопластических имплантатов. Избыточная подкожная жировая клетчатка требует утончения лоскута при внедрении и/или липосакции в качестве вторичной процедуры. Лоскуты на основе радиального и локтевого трансплантатов являются альтернативными вариантами реконструкции небольших дефектов основания черепа без участия кости. Лоскуты из тканей предплечья, а также на основе ветвей бедренной артерии впоследствии могут использовать лицевую сосудистую систему для артериального кровоснабжения, поскольку у них есть длинные сосудистые ножки. Наконец, параскапулярные osteoкожные лоскуты могут быть идеальным выбором для реконструкции дефектов основания черепа с потерей свода над париетотемпоральной областью.

Основные цели реконструкции лба — сохранение положения и симметрии бровей и височной линии, создание контура, сохранение чувствительности и функции нервов. Существует трехсубъектная классификация дефектов и способов реконструкции, соответствующая всемирно признанным принципам, адекватной реконструкции, которая используется для планирования реконструкции. При замещении дефектов лба предпочтительно использовать локтевой и лучевой лоскуты и феморальный лоскут. Локтевой лоскут обеспечивает тонкую фасциально-кожную ткань, относительно безволосую, с длинным сосудистым стволом. У него пластичная кожа, большая ножка, и его можно извлечь с мышцей, чувствительными или двигательными нервами или костью. Локтевой лоскут создает менее заметный донорский дефект и позволяет использовать безволосую кожу в отличие от лучевого лоскута. Однако он обладает непостоянным сочетанием цветов за счет разницы в текстуре тканей предплечья и головы, а близость к локтевому нерву обуславливает техническую сложность его анатомического разделения.

Реконструкция дефектов глазницы является сложной задачей из-за необходимости обеспечения поддержки глаза, динамической защиты роговицы и обеспечения хороших эстетических результатов. У пациентов без дефектов костей целесообразно использовать лоскут с соответствующей длиной ножки и наименьшими осложнениями на донорском участке. Опции для реконструкции мягких тканей глазницы включают бедренный свободный лоскут, лучевой и локтевой свободные лоскуты. Использование бедренного лоскута показано при крупных дефектах, требующих большего объема тканей и более длинной ножки. Состояние содержимого глазницы зависит от орбитальной кости, ее фор-

мы и контура. Если присутствуют сегментарные костные дефекты, это может привести к развитию энтофтальма, эктропиона и смещению канта. Кроме того, остеointегрированные имплантаты, используемые для зубных или орбитальных протезов, требуют долгосрочного сохранения объема кости. Реконструкция глазницы на основе свободного бедренного лоскута имеет множество преимуществ, включая васкуляризованную аутокостную реконструкцию орбиты, поддержку глазного яблока и длинную ножку. Недостатками этого метода являются ограниченный компонент мягких тканей и сложность осуществления нескольких остеотомий при подгонке лоскута.

В случае ограниченных дефектов носа использование перемещенных лоскутов может гарантировать правильную реконструкцию. Однако в случае ринэктомии все подлежащие структуры, включая кость и хрящ, должны быть восстановлены, и обычно одного хирургического вмешательства недостаточно. Целями реконструкции носа являются восстановление слизистой оболочки, создание подходящего канала для воздуха и обеспечение хороших эстетических результатов, ассоциированных с костной аутопластикой со структурной поддержкой и проекцией. Для замещения дефектов в области носа используются лучевой и локтевой трансплантаты с костью или без нее. Они тонкие, имеют хорошее кровоснабжение и длинный сосудистый ствол, который можно извлечь для выполнения анастомоза на любой стороне шеи [55].

Перед применением эндоскопических технологий в краниофациальной хирургии хирург должен определить, нет ли у пациента противопоказаний. При поражении носовых костей, передней стенки лобного синуса, кожи над носовым гребнем или лобным синусом, а также прямом поражении глаз, требующем экзентерации, лучше использовать традиционный открытый доступ с трансфациальным разрезом. Затем хирург должен учесть степень интракраниального распространения. У пациентов с поверхностным поражением тканей, вызывающим необходимость выполнения трансфациального разреза, любое поражение мозговой ткани следует удалять методом краниотомии. Трансфациальный разрез можно осуществлять только в случае отсутствия интракраниального компонента. Если его применять не нужно и нет интракраниального компонента, предпочтителен эндоскопический подход. Однако при интракраниальном поражении у пациентов этой группы необходимо учитывать латеральное расширение опухоли. Некоторые авторы считают, что при эндоскопическом доступе удалению подлежит только массив тканей до латеральной границы. Наконец, нужно рассматривать возможность проведения реконструкции, поскольку резекция переднего основания черепа может привести к большому дефекту твердой мозговой оболочки [28] (рис. 5).

Для осмысления уже имеющихся концепций и создания новых алгоритмов ведения пациентов необходим мультифакторный анализ опыта ведения и реабилитации пациентов с плохим прогнозом. Важны осознание врачами и средним медицинским персоналом практической значимости алгоритма хирургического этапа лечения и учет ошибок в ходе лечения больных.

Современные вспомогательные технологии реконструкции твердых и мягких тканей

Научно-технические технологии на сегодняшний день представлены эндоскопическими и эндоскопически ассистированными методами, использованием наноматериалов, 3D-печати, трансплантацией биоинженерных тканей, CAD/CAM-технологиями (CAD/CAM – computer assisted design/computer aided manufacturing, компьютерное моделирование/производство под управлением компьютера) и стереолитографической печатью и основываются на достижениях регенеративной медицины, молекулярной биологии (рис. 6, 7).

Следует отметить, что по результатам ряда исследований ни одна из современных технологий не обеспечивает полноценное замещение дефекта, мягкотканного или костного. Вспомогательные технологии интраоперационной навигации и ассистенции, хотя и вносят положительный вклад в эволюцию подходов к лечению заболеваний органов головы и шеи, но все же не могут полностью заменить классические методы [56].

Возможность применения эндоскопических и эндоскопически ассистированных методов зависит от дооперационных радиографических и клинических характеристик опухоли и должна регулярно пересматриваться с учетом риска развития послеоперационных осложнений, а также отдаленных результатов. Большинство исследований, в ходе которых сравниваются

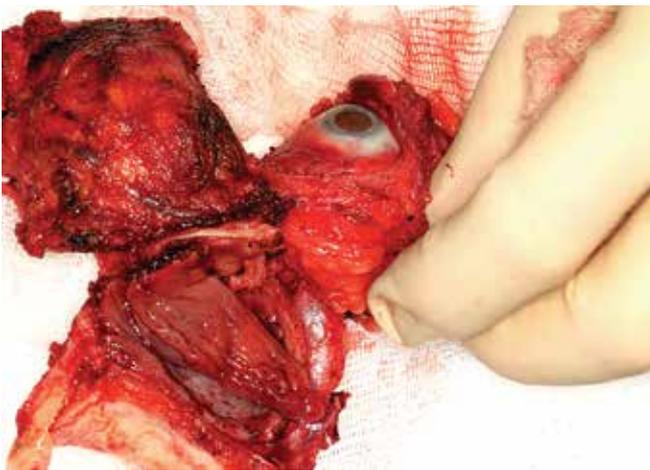


Рис. 5. Экзентерация глазного яблока

Fig. 5. Exenteration of the eye

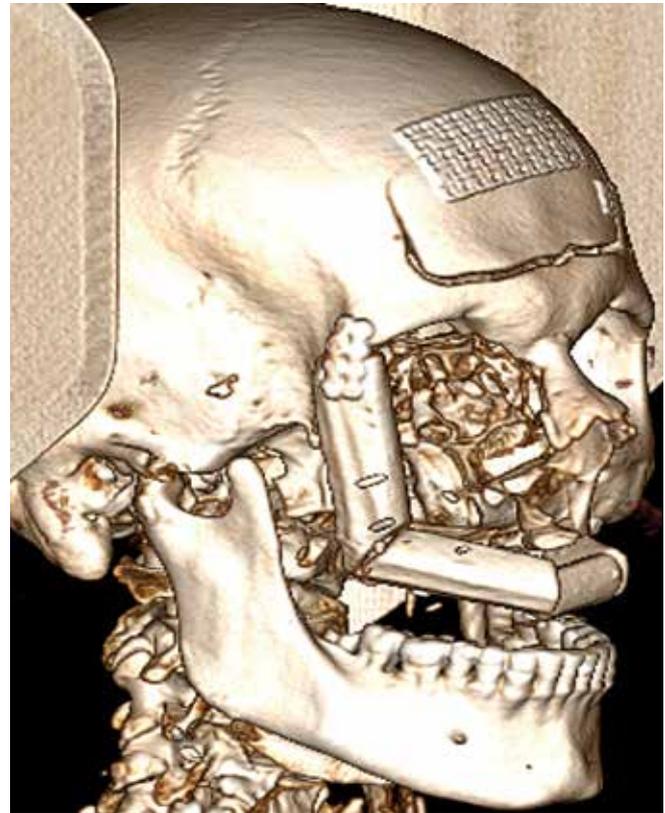


Рис. 6. Компьютерная томография черепа. Позиционированный малоберцовый трансплантат. Реконструкция после субтотального дефекта средней трети лица в ходе резекции костей лицевого скелета с использованием программного обеспечения и 3D-печати

Fig. 6. Computed tomography of the skull. Positioned fibular transplant. Reconstruction after subtotal defect of the middle third of the face during resection of facial bones using software and 3D printing

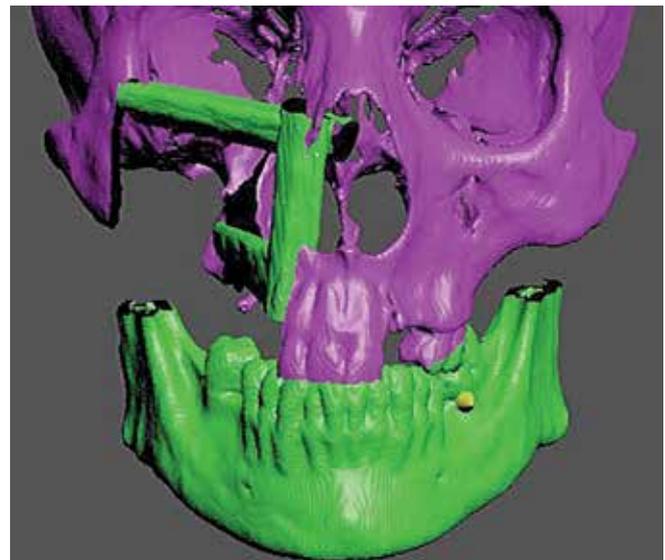


Рис. 7. Моделирование реконструктивного этапа после резекции верхней челюсти с целью восстановления лицевого каркаса

Fig. 7. Modeling of the reconstructive stage after resection of the maxilla with the goal of reconstruction of the facial skeleton

методы лечения опухолей переднего отдела основания черепа, малочисленны или ограничены конкретными патологиями. Таким образом, остается неясным, в каких случаях целесообразно использовать эндоскопический подход [28]. В последнее десятилетие возрос интерес к применению эндоскопических методик для доступа к передней черепной ямке и малоинвазивных процедур при хирургическом лечении многих патологий. Хотя традиционная краниофациальная резекция остается «золотым стандартом», согласно результатам ряда недавних исследований каждый метод онкологически оправдан у выбранных по определенным критериям пациентов и вызывает развитие эквивалентных этому методу или меньших послеоперационных осложнений.

В научном сообществе продолжают споры относительно того, может ли эндоскопический подход к передней черепной ямке, при котором не выполняется резекция единым блоком, обеспечить адекватные хирургические края, ведь даже при традиционных открытых подходах сложно выполнить такую резекцию. Иногда резекция может быть использована даже в случае, когда полное удаление опухоли невозможно, с последующим применением постоперационной ХТ или ЛТ в качестве вспомогательной терапии. Не обнаружено различий в статусе хирургических краев между группами с краниофациальными и открытыми резекциями. Исходя из этих данных, нельзя заключить, что эндоскопические или эндоскопически ассистированные подходы приводят к повышению риска положительных краев [28].

Лечение ЗНО синоназальной области и переднего основания черепа остаются сложной проблемой; их хирургическое удаление может быть выполнено с применением нескольких методик. Эндоскопические, эндоскопически ассистированные и традиционные краниофациальные подходы являются онкологически обоснованными, их выбор и результаты зависят от стадии заболевания, а также от других характеристик опухоли и вариантов восстановления пострезекционного дефекта. При использовании эндоскопических методик необходимо соблюдать принципы онкологической хирургии: полное удаление опухоли, надежное восстановление основания черепа и мультимодальное лечение. Специалисты, входящие в хирургические бригады, должны уметь переходить от эндоскопических методик к открытым и наоборот. Частота развития послеоперационных осложнений в группах эндоскопических и трансфациальных подходов оказалась аналогичной, однако риск возникновения раневой инфекции был больше при использовании трансфациальных методов [28]. При прочих равных при применении эндоскопических технологий наблюдаются более высокие показатели выживаемости и более низкая пери- и интраоперационная летальность. К тому же эндоскопические

методы позволяют использовать комбинированные лоскуты и пересматривать классические подходы к выделению типичных лоскутов [40, 53–70]. Эндоскопически ассистированная краниофациальная резекция – эффективный подход к лечению опухолей основания черепа, когда нет распространения на мягкие ткани лица, но есть поражение твердой мозговой оболочки [38].

Для реконструкции черепно-лицевого отдела и достижения хороших эстетических результатов используют биоинженерные ткани. При этом большие успехи наблюдаются в восстановлении твердых тканей, а при реконструкции мягких тканей возникают сложности [19]. Высокую эффективность в реконструкции черепно-лицевого отдела продемонстрировало использование таких новых методик, как 3D-печать биоматериалов и нанотехнологии. 3D-печать – быстроразвивающаяся технология, которая позволяет преобразовать шаблон в структуру с помощью компьютеризированных принтеров и может заменить более сложные процессы изготовления шаблонов при трансплантации инженерных тканей. Применение этого метода для трансплантации костной ткани свода черепа при проведении реконструкции черепно-лицевого отдела позволяет создавать пористые структуры с превосходной взаимосвязью и изготавливать индивидуальные шаблоны для дефектов костей свода черепа определенных анатомических форм. Описания серий случаев продемонстрировали, что 3D-технология обеспечивает хорошие результаты с небольшим количеством осложнений, несмотря на высокую методологическую предвзятость.

Применение наноматериалов, таких как наночастицы, нанотрубки или нановолокна, способствует улучшению механических свойств опор, увеличению клеточного крепления и облегчает регенерацию тканей. Результаты нескольких исследований показали, что биомеханические и биохимические свойства наноматериалов улучшаются, что свидетельствует об их высоком потенциале как трансплантатов различных тканей черепно-лицевой области. Однако для того, чтобы можно было проводить исследования в рутинной клинической практике, необходимы надежные способы оценки дозового отклика и токсичности в случае возможного накопления наноматериалов в различных органах [19].

Ограничением регенеративной медицины и тканевой инженерии является функциональная реконструкция тканей или органов. В связи с отсутствием дермальных придатков, таких как сальные железы, волосяные фолликулы, а также нейроваскулярных структур замена кожи не дает возможности сохранить функции кожи.

Для перехода от лабораторных исследований к применению технологий в клинической практике требуется значительный прогресс во всех областях [19]. Ограничения современных хирургических методов

подчеркивают важность разработки новых стратегий для восстановления формы, функции и эстетики отсутствующих или поврежденных мягких тканей и костных тканей лица и черепа. Регенеративная медицина — это развивающееся направление, которое основывается на принципах как тканевой инженерии, так и самовосстановления, регенерации клеток, тканей и органов для восстановления их нарушенной функции. Она имеет преимущества по сравнению с применяемыми сегодня методами лечения, поскольку ткань может быть создана для конкретных дефектов с использованием неограниченного запаса биоинженерных ресурсов и не требует иммунодепрессии. В краниофациальной области тканевая инженерия и регенеративная медицина все чаще используются в предклинических и клинических исследованиях для реконструкции костей, хрящей, мягких тканей, нервов и кровеносных сосудов. Несмотря на значительное совершенствование методов замещения дефектов в последние годы, все еще существуют проблемы, которые необходимо решить для успешного внедрения технологий в повседневную клиническую практику. Хотя комбинация различных типов клеток, факторов роста и опорных структур является основой многих многообещающих методов тканевой инженерии, успешная васкуляризация конструкций остается главным ограничивающим фактором при дефектах больших объемов или целых органов. Поскольку адекватная перфузия является критическим фактором для развития и интеграции конструкций, внедрение новых методик в клиническую практику зависит от успеха будущих стратегий по улучшению васкуляризации [19].

Для реконструкции дефектов в ряде случаев также применяют твердые полимеры из полиметилметакрилата (CAD/CAM). При их использовании отмечена низкая частота развития осложнений. Твердые полимеры применяются для замещения свода черепа. Несмотря на то что данные материалы инертны, их использование так же эффективно, как и тканей пациента. При реконструкциях применяют металлы (магний, титан), неорганические неметаллические материалы (гидроксиапатит, трикальция фосфат, биоактивное стекло, неорганические наноматериалы), полимерные (перманентные, деградируемые — натуральные полимеры, синтетические полимеры, гидрогель) и биологические материалы (аутографты, аллографты, ксенографты) [71–75].

Современные технологии компьютерного моделирования и 3D-печати позволяют производить протезы из широкого спектра алломатериалов, таких как титан, различные виды костного цемента, биокерамика, практически любого необходимого размера и любой структуры. Для улучшения свойств имплантатов применяют различные сочетания материалов. Например, для повышения способности к интеграции с прилегающей костью разрабатываются технологии, способствующие

приданию материалу пространственной микроструктуры и его интеграции с гидроксиапатитами, что обеспечивает остеоиндуктивные свойства полученного композита. Однако имплантаты из алломатериалов по-прежнему не позволяют восстанавливать сложные моторные и сенсорные функции, не могут изменять размеры при применении у детей, чтобы соответствовать их росту. Также при использовании этих пособий наблюдается риск инфицирования и развития аутоиммунных реакций. В настоящее время трансплантаты из васкуляризированных аутоклеток характеризуются лучшей биосовместимостью, но их забор сопровождается повреждением донорской зоны, а формирование из них имплантатов большого размера и сложной формы для реконструкции краниофациальной зоны не представляется возможным. В связи с этим перспективным является создание альтернативных стратегий изготовления имплантатов с использованием достижений регенеративной медицины, которая основывается на принципах клеточной и молекулярной биологии, биоинженерии и тканевой инженерии [74, 78–81].

Стереолитография влияет на оптимизацию при реконструкции сложных дефектов краниофациального скелета. Стереолитография с момента ее появления оказала существенное влияние на развитие технологий ксенопластического восстановления пострезекционных дефектов [82].

Весьма воодушевляют результаты исследований, в ходе которых предпринимались попытки освоения новых материалов. Они предвещают научный прорыв в краниофациальной реконструкции. Использование биопротезов и синтетических аналогов особенно актуально для тех пациентов, которым по разным причинам противопоказана реконструкция с использованием собственных тканей.

Осложнения резекции и реконструкции краниофациальных дефектов

Хирургические вмешательства, затрагивающие краниофациальную зону при злокачественных синоназальных новообразованиях, являются предиктором ряда специфических осложнений. Результаты ряда исследований свидетельствуют о планомерном снижении числа осложнений с момента возникновения технологии краниофациальной резекции, что обусловлено успехами в развитии хирургической техники, ранней и своевременной диагностикой, антибиотикотерапией и, безусловно, совершенствованием подходов к ведению пациентов.

Хотя прогресс в хирургическом удалении синоназальных опухолей и реконструкции обусловил сокращение числа осложнений, как немедленных, так и отсроченных, НЯ продолжают возникать на фоне ХЛТ и адьювантной ХТ [83]. Несмотря на то что у пациентов, получивших хирургическое лечение на поздних стадиях заболевания (инвазия в твердую мозговую оболочку,

агрессивные опухоли, широкие резекции и положительные края резекции), НЯ возникают чаще, установлено значительное снижение общей частоты развития осложнений – с 52 % случаев до 33 %. Это связано с совершенствованием методов и режимов антибиотикотерапии [84].

Ряд современных керамических материалов, включая LithaLox 350D и его более прогрессивные аналоги, проверены на предмет бактериальных осложнений. Выявлено отсутствие клинически значимой контаминации, что свидетельствует о безопасности их использования в качестве компонентов реконструкции лицевого скелета в ходе краниофациальных резекций [85].

Согласно результатам некоторых исследований частота развития осложнений после открытой передней резекции составляет 25–65 %. По данным I. Ganly и соавт., НЯ при таких хирургических вмешательствах возникли в 40 % случаев, наиболее распространенными из них оказались инфекции [86]. Ни предшествующая ХТ, ни ЛТ не были статистически значимыми независимыми факторами. Авторы пришли к выводу, что медицинская коморбидность, предшествующая ЛТ и степень вовлеченности опухоли, расположенной внутри черепной полости, являются независимыми предикторами развития постоперационных осложнений [86]. Результаты исследования показали, что ранние и отсроченные НЯ после открытой передней резекции возникают в 35,5 и 54,8 % случаев соответственно. Наиболее распространенными отсроченными осложнениями были орбитальные нарушения (чаще всего – эпифора) и разрушение раны (носокожный свищ). У пациентов, получивших адьювантные ХТ и ЛТ, в большинстве случаев развивались отсроченные осложнения. Это указывает на то, что эффекты этих методов лечения могут проявиться через несколько месяцев или даже лет после завершения терапии, поэтому важно осуществлять долгосрочное наблюдение за пациентами [83].

Передние краниофациальные резекции, которые включают в себя вход в носовую полость, лобные синусы и этмоидальные и клиновидные пазухи, могут считаться условно-загрязненными, что обусловлено локализацией патологического процесса и, как следствие, особенностями манипулирования в данной области (рис. 8). При выполнении таких хирургических вмешательств часто возникает инфицирование раны, поскольку открытый подход к околоносовым пазухам предоставляет потенциальный доступ к загрязнению, особенно внутричерепной полости. Профилактическое использование антибиотиков для интракраниальных операций впервые рассмотрено I. Ganly и соавт., они были эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных организмов на протяжении как минимум 48 ч после операции [86]. В более новом исследовании С.Л. Solero и соавт. описано профилак-



Рис. 8. Магнитно-резонансная томография мягких тканей головы и шеи. Параназальная опухоль

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of the soft tissues of the head and neck. Paranasal tumor

ческое применение антибактериальных препаратов широкого спектра (ципрофлоксацина и тейкопланина) у пациентов, которым проводилась краниофациальная резекция [87]. Авторы также сообщают об уменьшении частоты развития послеоперационного инфицирования раны с 10 до 0 % после инициализации антибиотического протокола [83].

Применение васкуляризированных мягких тканей, включая перикраниальные или свободные ткани, также может способствовать снижению развития местных раневых осложнений [64]. Один из факторов, влияющих на отказ от использования местных ротационных лоскутов, – высокий риск возникновения послеоперационных НЯ при предварительном облучении регионарной ткани или планировании послеоперационной ЛТ [30].

Есть свидетельства о благоприятном эффекте внутриоперационной постановки люмбального дренажа в случае протечки спинномозговой жидкости или дефекта твердой мозговой оболочки во время первичной резекции. В общей сложности у 7 из 10 пациентов, которым устанавливают такие дренажи, утечка спинномозговой жидкости не возникает [30]. К редким осложнениям обширных краниофациальных резекций в области передней черепной ямки относится вклинение головного мозга, связанное с потерей опоры структур мозга и герметичности полости черепа [16]. J. Irish и соавт. указывают на важность определения допустимых границ резекции, а также на необходимость определения резектабельности синоназальных опухолей, вовлекающих витальные структуры, что в совокупности сводит к нулю вероятность смещения головного мозга наряду с другими казуистическими осложнениями хирургического лечения [88].

Дефекты передней и средней черепных ямок могут приводить к развитию таких НЯ, как фатальная инфекция в связи с сообщением полостей носа и черепа, истечение цереброспинальной жидкости, напряженная пневмоцефалия, судорожный припадок и менингоцеле. Несмотря на значительные успехи в лечении распространенных опухолей основания черепа, хирургические осложнения остаются актуальной проблемой. Переливание крови и ее компонентов, назначение массивной антибактериальной терапии, необходимость повторных операций и особенно неврологический дефицит обуславливают длительный восстановительный период, ведут к ухудшению качества жизни пациентов, увеличению финансовых затрат, препятствуют своевременному началу проведения адьювантной терапии.

Предикторами негативных последствий краниофациальных хирургических вмешательств являются модифицируемые показатели (предоперационный койкодень (>5), продолжительность операции (>180 мин), объем кровопотери (>800 мл), наличие адьювантного лечения (ХТ и ЛТ) в анамнезе, объемное хирургическое вмешательство (удаление опухоли единым блоком с одномоментной пластикой реваскуляризированными торакодорсальным лоскутом или местными тканями), связанные не столько с самим больным, сколько с оказанием им медицинской помощи. Влияние на эти факторы за счет повышения качества работы и опыта мультидисциплинарной хирургической бригады, уменьшения продолжительности оперативного вмешательства и объема кровопотери, а также использования аппаратов для аутотрансфузии крови, эндоскопических технологий способствует снижению частоты развития послеоперационных осложнений и связанной с ними летальности [27].

Анестезиологическое сопровождение реконструктивных операций при опухолях синоназальной локализации, имеющих прямое отношение к полости черепа и головному мозгу, требует детального рассмотрения и интеграции взаимоисключающих потребностей как нейрохирургов, так и реконструктивно-пластических хирургов. Одними из таких принципов являются соблюдение требования холодной операционной при нейрохирургическом вмешательстве и обеспечение более высокой температуры в операционной при проведении микрохирургической реконструкции с целью профилактики развития капилляроспазма и обеспечения централизации кровообращения [89, 90].

Заключение

За последние четыре десятилетия совершенствование ведения пациентов и развитие хирургических и реконструктивных методов позволили выполнить хирургические резекции большому числу пациентов с ЗНО синоназальной локализации и основания черепа, что благоприятно сказывается на долгосрочных результатах лечения. Краниофациальный подход обеспечивает отличный контроль над заболеванием и, таким образом, остается стандартным методом лечения ЗНО переднего и среднего отделов основания черепа и околоносовых пазух. Лучшее понимание анатомии основания черепа, накопление опыта хирургами и модификация хирургических техник позволяют резецировать сложные опухоли основания черепа, затрагивающие сразу несколько краниофациальных отделов.

Хотя технические аспекты хирургии лицевого скелета идентифицированы, все же остаются нерешенными фундаментальные проблемы. Наибольшее значение имеют тактика и стратегия принятия интраоперационных решений. Как правило, краниофациальная хирургия представляет сферу профессиональных интересов опытных хирургов, которые во многом благодаря наличию специальных навыков достигают хороших результатов. С учетом относительно низкой распространенности параназальных опухолей некоторые специалисты испытывают сложности в приобретении необходимых профессиональных компетенций. Современные технологии играют большую роль в интраоперационной навигации и воссоздании утраченных компонентов костей и мягких тканей головы, но не до конца удовлетворяют основным принципам биосовместимости и надежности.

Создание алгоритмов ведения пациентов с ЗНО синоназальной локализации и основания черепа, равно как и индивидуализация подбора реконструктивных методик, представляет собой важную и комплексную задачу практического здравоохранения. Минимизация осложнений как одна из главных задач послеоперационного наблюдения за такими больными становится всеобъемлющей целью всего медицинского персонала клиники. Актуальный подход к лечению даже столь бесперспективной в плане выживаемости и социальной реабилитации категории пациентов предполагает максимально возможные сохранение эстетических параметров лица и повышение качества жизни, что может быть достигнуто только при слаженной работе междисциплинарной высокопрофессиональной команды.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taylor M., Saba N. Cancer of the paranasal sinuses. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35(5):949–62. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.05.006
2. Lee Y., Park H., Kim S. et al. Mini osteoplastic flap through supra-eyebrow incision for primary frontal sinus squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg* 2020;31(2):517–9. DOI: 10.1097/SCS.00000000000006146
3. Tawani R., Kim M., 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
4. Примак Н.А., Гуляев Д.А., Белов И.Ю. Комбинированные краниофациальные доступы в структуре хирургического лечения злокачественных опухолей переднего отдела основания черепа. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова* 2021;13(1):117–8. Primak N.A., Gulyaev D.A., Belov I.Yu. Combined craniofacial approaches in the structure of surgical treatment of malignant tumors of the anterior part of the base of the skull. *Rossiyskiy neyrohirurgicheskiy zhurnal im. prof. A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after Prof. A.L. Polenov* 2021;13(1):117–8. (In Russ.).
5. Byrd J., Clair J., El-Sayed I. AHNS series: do you know your guidelines? Principles for treatment of cancer of the paranasal sinuses: a review of the National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Head Neck* 2018;40(9):1889–96. DOI: 10.1002/hed.25143
6. Заболотный Д.И., Паламар О.И., Лукач Э.В. Злокачественные краниофациальные опухоли. Гистобиологические особенности. *Оториноларингология. Восточная Европа* 2014;2(15):27–35. Zabolotny D.I., Palamar O.I., Lukach E.V. Malignant craniofacial tumors. Histobiological features. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe* 2014;2(15):27–35. (In Russ.).
7. Nicolai P., Villaret A., Bottazzoli M. et al. Ethmoid adenocarcinoma – from craniofacial to endoscopic resections: a single-institution experience over 25 years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145(2):330–7. DOI: 10.1177/0194599811403873
8. Bielack S. Systematic treatment for primary malignant sarcomas arising in craniofacial bones. *Front Oncol* 2022;8:12. DOI: 10.3389/fonc.2022.966073
9. Рзаев Р.М., Вердиев Н.Д., Рзаев Р.Р. Клиническая оценка эффективности передней краниофациальной резекции при распространенных опухолях и опухолеподобных поражениях полости носа, околоносовых пазух и глазницы. *Вестник оториноларингологии* 2015;80(2):16–21. DOI: 10.17116/otorino201580216-21 Rzaev R.M., Verdiev N.D., Rzaev R.R. The clinical evaluation of the effectiveness of anterior craniofacial resection for the treatment of disseminated tumours and pseudotumour lesions in the nasal cavity, the paranasal sinuses, and the orbit. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology* 2015;80(2):16–21. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino201580216-21
10. Спирин Д.С., Черкаев В.А., Решетов И.В. и др. Опухоли, поражающие основание черепа, – результаты комплексного лечения. *Head and Neck*. Голова и шея 2022;10(2):8–18. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2022.10.2.8-18 Spirin D.S., Cherekaev V.A., Reshetov I.V. et al. Tumors affecting the base of the skull are the results of complex treatment. *Head and Neck. Golova i sheya = Head and Neck* 2022;10(2):8–18. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2022.10.2.8-18
11. Nasal cavity and paranasal sinus cancer guide. Clinical recommendations of American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2022.
12. Калакуцкий Н.В., Чеботарев С.Я., Гуляев Д.А. и др. Проблемы замещения обширных дефектов после краниофациальных резекций. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2016;1:84–5. Kalakutsky N.V., Chebotarev S.Ya., Gulyaev D.A. et al. Problems of replacement of extensive defects after craniofacial resections. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2016;1:84–5. (In Russ.).
13. Шагинян Г.Г., Глухов Д.С., Древал О.Н. и др. Успешное удаление высокодифференцированного плоскоклеточного ороговевающего рака лобной пазухи с интракраниальным ростом. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова* 2018;10(3–4):75–80. Shaginyan G.G., Glukhov D.S., Dreval O.N. et al. Successful removal of highly differentiated squamous keratinous cancer of the frontal sinus with intracranial growth. *Rossiyskiy neyrohirurgicheskiy zhurnal im. professora A.L. Polenova = The Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov* 2018;10(3–4):75–80. (In Russ.).
14. Мудунов А.М. Проблемы диагностики и лечения опухолей основания черепа и подвисочной ямки. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2006;17(1):20–8. Mudunov A.M. Problems of diagnosis and treatment of tumors of the base of the skull and the fossa. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences* 2006;17(1):20–8. (In Russ.).
15. Albonette-Felicio T., Rangel G., Martín-Pérez R. et al. Surgical management of anterior skull-base malignancies (endoscopic vs craniofacial resection). *J Neurooncol* 2020;150(3):429–36. DOI: 10.1007/s11060-020-03413-y
16. Battaglia P., Turri-Zanoni M., Castelnuovo P. et al. Brain herniation after endoscopic transnasal resection of anterior skull base malignancies. *Neurosurgery* 2015;11(3):457–62. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000859
17. Orlandi E., Iacovelli N., Ingargiola R. et al. Treatment options for recurrent anterior skull base tumors. *Adv Otorhinolaryngol* 2020;84:231–45. DOI: 10.1159/000457942
18. Chiu E., Kraus D., Bui D. et al. Anterior and middle cranial fossa skull base reconstruction using microvascular free tissue techniques: surgical complications and functional outcomes. *Ann Plast Surg* 2008;60(5):514–20. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181715707
19. Borrelli M., Hu M., Longaker M. et al. Tissue engineering and regenerative medicine in craniofacial reconstruction and facial aesthetics. *J Craniofac Surg* 2020;31(1):15–27. DOI: 10.1097/SCS.00000000000005840
20. Chung S., Hong J., Lee W. et al. Extended temporalis flap for skull base reconstruction. *Arch Craniofac Surg* 2019;20(2):126–9. DOI: 10.7181/acfs.2018.02278
21. Гольбин Д.А., Черкаев В.А., Козлов А.В. и др. Выбор переднего срединного доступа при опухолях основания черепа. *Вопросы нейрохирургии* 2017;2:103–12. Golbin D.A., Cherekaev V.A., Kozlov A.V. et al. The choice of anterior median access for tumors of the base of the skull. *Voprosy neyrohirurgii = Questions of Neurosurgery* 2017;2:103–12. (In Russ.).
22. Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Зябкин И.В. Использование метода транспозиции верхней челюсти в хирургическом лечении местно-распространенной ювенильной ангиофибромы основания черепа. *Вестник оториноларингологии* 2022;87(1):91–3. Grachev N.S., Vorozhtsov I.N., Zyabkin I.V. The use of the upper jaw transposition method in the surgical treatment of locally advanced juvenile angiofibroma of the base of the skull. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology* 2022;87(1):91–3. (In Russ.).

23. Tianzhi Z., Yingwu S., Zijian Y. A modified technique to harvest integrated zygomatic arch – temporal bone flap: clinical experience. *Neurol India* 2022;70(1):325–30. DOI: 10.4103/0028-3886.338679
24. Дикарев А.С., Кочергина Е.В., Ткачев В.В. и др. Проведение краниоорбитофациальной резекции малоинвазивным комбинированным бикоронарно-трансконъюнктивально-трансоральным доступом без наружных лицевых разрезов. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2018;1:21–8. Dikarev A.S., Kochergina E.V., Tkachev V.V. et al. Performing craniorbitofacial resection with minimally invasive combined bicorony-transconjunctival-transoral access without external facial incisions. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2018;1:21–8. (In Russ.).
25. Дикарев А.С., Порханов В.А., Ткачев В.В. и др. Опыт использования транслокации поликомпозиционного лицевого лоскута как доступа к глубоким структурам лица и основания черепа. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2016;2:43–9. Dikarev A.S., Porkhanov V.A., Tkachev V.V. et al. The experience of using the translocation of a polycomposite facial flap as access to the deep structures of the face and the base of the skull. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2016;2:43–9. (In Russ.).
26. Нечаева А.Ф., Гуляев Д.А., Красношлык П.В. и др. Анализ факторов риска осложнений хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа за 2013–2019 гг. *Неотложная хирургия им. И.И. Джanelидзе* 2021;2:56. Nechaeva A.F., Gulyaev D.A., Krasnoslyk P.V. et al. Analysis of risk factors for complications of surgical treatment of patients with malignant tumors of the base of the skull in 2013–2019. *Neotlozhnaya hirurgiya im. I.I. Dzhanelidze = Emergency Surgery named after I.I. Janelidze* 2021;2:56. (In Russ.).
27. Nicolás S., Rivera E., Lozano A., Lobo C. Osteoplastic anterior transoral approach for tumors of the middle cranial fossa. *J Craniofac Surg* 2019;30(8):2313–4. DOI: 10.1097/scs.0000000000005683
28. Naunheim M., Goyal N., Dedmon M. et al. An algorithm for surgical approach to the anterior skull base. *J Neurol Surg B Skull Base* 2016;77(4):364–70. DOI: 10.1055/s-0036-1580598
29. Yong C., Soni-Jaiswal A., Homer J. Subcranial craniofacial resection for advanced sinonasal malignant tumors involving the anterior skull base. *J Laryngol Otol* 2016;130(8):743–8. DOI: 10.1017/S0022215116008318
30. Thompson N., Roche J., Schularick N. Reconstruction outcomes following lateral skull base resection. *Otol Neurotol* 2017;38(2):264–71. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001279
31. Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.А. Микрохирургическая реконструкция основания черепа и средней зоны лица после орбито-максиллярных резекций по поводу злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал* 2021;20(6):88–95. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-88-95 Bolotin M.V., Mudunov A.M., Sobolevsky V.A. Microsurgical reconstruction of the base of the skull and the middle zone of the face after orbital maxillary resections for malignant tumors. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2021;20(6):88–95. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-88-95
32. Чеботарев С.Я., Мирзаян Г.Р., Белов И.Ю. Устранение дефектов основания черепа и средней зоны лица после хирургического лечения распространенных краниомаксиллярных опухолей. *Сибирский онкологический журнал* 2016;15(4):62–9. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-62-69 Chebotarev S.Ya., Mirzayan G.R., Belov I.Yu. et al. Correction the skull base and midface defects after surgical treatment of the widespread cranio-maxillary tumors. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2016;15(4):62–9. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-62-69
33. Сыркашев В.А., Новиков В.А., Рябова А.И. Первичная пластика послеоперационных дефектов основания и свода черепа у онкологических больных. *Сибирский онкологический журнал* 2011;4:54–8. Syrkashev V.A., Novikov V.A., Ryabova A.I. Primary plastic surgery of postoperative defects of the base and arch of the skull in cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2011;4:54–8. (In Russ.).
34. Plou P., Boccalatte L., Padilla-Lichtenberger F. et al. Microsurgical free flaps for skull base reconstruction following tumor resection: available techniques and complications. *Neurocirugia* 2023;34(1):22–31. DOI: 10.1016/j.neucie.2022.11.005
35. Chen B., Gao Q., Song H. Retrospective study of experience of craniofacial reconstruction. *Int Wound J* 2017;14(2):399–407. DOI: 10.1111/iwj.1261
36. Kim S., Lee W., Chang J. et al. Anterior skull base reconstruction using an anterolateral thigh free flap. *Arch Craniofac Surg* 2021;22(5):232–8. DOI: 10.7181/acfs.2021.00290
37. Schmidt C., Patel S., Woerner J. et al. Obturation and tissue transfer for large craniofacial defects. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2020;32(2):219–32. DOI: 10.1016/j.coms.2020.01.009
38. Gabriel P., Kohil G., Hsueh W. et al. Efficacy of simultaneous pericranial and nasoseptal “double flap” reconstruction of anterior skull base defects after combined transnasal and endoscopic endonasal approaches double flap. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(3):641–7. DOI: 10.1007/s00701-019-04155-1
39. Vargo J., Przylecki W., Camarata P. et al. Classification and microvascular flap selection for anterior cranial fossa reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2018;34(8):590–600. DOI: 10.1055/s-0038-1649520
40. Arosio A., Coden E., Karligiotis A. et al. Temporoparietal fascia flap endonasal transposition in skull base reconstruction: surgical technique. *World Neurosurg* 2021;146:118. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.10.169
41. Gagliardi F., Boari N., Piloni M. et al. Temporal galeofascial flap for reconstruction after transmaxillary approaches to clival region. *World Neurosurg* 2020;134:68–74. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.09.038
42. Jang C., Park S., Kim E. et al. Pedicled frontal periosteal rescue flap via eyebrow incision for skull base reconstruction (SevEN-002). *BMC Surg* 2022;22(1):151. DOI: 10.1186/s12893-022-01590-3
43. Li L., Pu J., Chung J. et al. Repair for anterior skull base defect by dual-layer/split-frontal pericranial flap. *World Neurosurg* 2019;122:59–62. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.112
44. Katsuno M., Uchida K., Matsuno A. A temporofrontal fascia flap that penetrated temporal muscle for the reconstruction of an anterior skull base bone and dura: a technical case report. *Br J Neurosurg* 2019;33(3):272–4. DOI: 10.1080/02688697.2017.1329519
45. Zeiler F., Kaufmann A. Vascularized rotational temporal bone flap for repair of anterior skull base defects: a novel operative technique. *J Neurosurg* 2015;123(5):1312–5. DOI: 10.3171/2014.11.JNS141979
46. Richmon J., Yarlaggada B., Wax M. Locoregional and free flap reconstruction of the lateral skull base. *Head Neck* 2015;37(9):1387–491. DOI: 10.1002/hed.23725
47. Nwaba A., Ho A., Ellis M. Microvascular reconstruction of the anterior skull base. *J Craniofac Surg* 2022;33(8):886–90. DOI: 10.1097/SCS.00000000000008930
48. Yano T., Suesada N., Usami S. Esthetic craniofacial bony and skull base reconstruction using flap wrapping technique. *J Craniofac Surg* 2016;27(5):1234–8. DOI: 10.1097/SCS.00000000000002704
49. Tangthongkum M., Kirtsreesakul V., Supanimitjaroenporn P. et al. Treatment outcome of advanced staged oral cavity cancer: concurrent chemoradiotherapy compared with primary surgery. *Eur Arch*

- Otorhinolaryngol 2017;274(6):2567–72.
DOI: 10.1007/s00405-017-4540-9
50. Cannon R., Sowder J., Buchmann L. et al. Increasing use of nonsurgical therapy in advanced-stage oral cavity cancer: a population based study. *Head Neck* 2016;39(1):82–91.
DOI: 10.1002/hed.24542
51. Sayed Z., Migliacci J., Cracchiolo J. et al. Association of surgical approach and margin status with oncologic outcomes following gross total resection for sinonasal melanoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(12):1220–7.
DOI: 10.1001/jamaoto.2017.2011
52. Konig M., Osnes T., Bruland O. et al. The role of adjuvant treatment in craniofacial malignancy: a critical review. *Front Oncol* 2020;10:1402. DOI: 10.3389/fonc.2020.01402
53. Hofmann E., Preissner S., Hertel M. et al. A retrospective case-control study for the comparison of 5-year survival rates: the role of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in craniofacial bone sarcoma in adults. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15:17588359221148023. DOI: 10.1177/17588359221148023
54. Liang L., Zhang T., You Y. et al. An individual patient data meta-analysis on the effect of chemotherapy on survival in patients with craniofacial osteosarcoma. *Head Neck* 2019;41(6):2016–23.
DOI: 10.1002/hed.25668
55. Broyles J., Abt N., Shridharani S. The fusion of craniofacial reconstruction and microsurgery: a functional and aesthetic approach. *Plast Reconstr Surg* 2014;134(4):760–9.
56. Hollier L. The confluence of technique and technology in craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg* 2021;147(4):1027–8.
DOI: 10.1097/PRS.00000000000007797
57. Fiacchini G., de Santi S., Trico D. et al. Comparison of a purely endoscopic three-layer technique versus pericranial flap for reconstruction of anterior skull base defects after sinonasal tumor resection: assessment of postoperative frontal lobe sagging and frontal bone falling. *Rhinology* 2019;58(5):482–8.
DOI: 10.4193/Rhin19.431
58. Chakravarthi S., Gonen L., Monroy-Sosa A. et al. Endoscopic endonasal reconstructive methods to the anterior skull base. *Semin Plast Surg* 2017;31(4):203–13.
DOI: 10.1055/s-0037-1607274
59. Land T., Silva D., Paluzzi A. et al. Endonasal skull base repair with a vascularised pedicled temporo-parietal myo-fascial flap. *Laryngoscope* 2023;8(1):55–62. DOI: 10.1002/lio2.1000
60. Majer J., Herman P., Verillaud B. “Maxilbox slot” pericranial flap for endoscopic skull base reconstruction. *Laryngoscope* 2016;126(8):1736–8. DOI: 10.1002/lary.25686
61. Balagopal P., George N., Ajith R. Anterior skull base reconstruction after cranio-facial resections using galeal pericranial flap. *Gulf J Oncology* 2014;1(16):84–8.
62. Капитанов Д.Н., Калинин П.Л., Черникова Н.А. и др. Современная эндоскопическая эндоназальная хирургия основания черепа. *Российская ринология* 2017;25(3):58–62. Kapitanov D.N., Kalinin P.L., Chernikova N.A. et al. Modern endoscopic endonasal surgery of the skull base. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology* 2017;25(3):58–62. (In Russ.).
63. Garcia-Fernandez A., Garcia-Gonzales E., Paredes-Sansinenea I. et al. Hidden port approach to endoscopic pericranial scalp flap for anterior skull base reconstruction. *Laryngoscope*. 2021;131(8):1749–52. DOI: 10.1002/lary.29407
64. Hagemann J., Roesner J., Helling S. et al. Long-term outcome for open and endoscopically resected sinonasal tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160(5):862–9.
DOI: 10.1002/lary.29407
65. Sigler A., D’Anza B., Lobo B. et al. Endoscopic skull base reconstruction: an evolution of materials and methods. *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50(3):643–53.
DOI: 10.1016/j.otc.2017.01.015
66. Rawal R., Farzal Z., Federspiel J. Endoscopic resection of sinonasal malignancy: a systematic review and met-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;155(3):376–86.
DOI: 10.1177/0194599816646968
67. Piero N., Castelnuovo P., Villaret A. Endoscopic resection of sinonasal malignancies. *Curr Oncol Rep* 2011;13(2):138–44.
DOI: 10.1007/s11912-011-0151-6
68. Iwami K., Watanabe T., Osuka K. Combined exoscopic and endoscopic technique for craniofacial resection. *Curr Oncol* 2021;28(5):3945–58. DOI: 10.3390/curroncol28050336
69. Eloy J., Vivero R., Hoang K. Comparison of transnasal endoscopic and open craniofacial resection for malignant tumors of the skull base. *Laryngoscope* 2009;119(5):834–40. DOI: 10.1002/lary.20186
70. Schwartz T., Morgenstern P., Anand V. Lessons learned in the evolution of endoscopic skull base surgery. *J Neurosurg* 2019;130(2):337–46. DOI: 10.3171/2018.10.JNS182154
71. Huang G., Zhong S., Susarla S. et al. Craniofacial reconstruction with poly(methylmethacrylate) customized cranial implants. *J Craniofac Surg* 2015;26(1):64–70.
DOI: 10.1097/SCS.00000000000001315
72. Visscher D., Farre-Guasch E., Helder M. Advances in bioprinting technologies for craniofacial reconstruction. *Trends Biotechnol* 2016;34(9):700–10. DOI: 10.1016/j.tibtech.2016.04.001
73. Wagner M., Gander T., Blumer M. CAD/CAM revolution in craniofacial reconstruction. *Praxis* 2019;108(5):321–8.
DOI: 10.1024/1661-8157/a003185
74. Datta P., Ozbolat V., Ayan B. et al. Bone tissue bioprinting for craniofacial reconstruction. *Biotechnol Bioeng* 2017;114(11):2424–31. DOI: 10.1002/bit.26349
75. Facciuto E., Grottolli C., Mattarocci M. et al. Three-dimensional craniofacial bone reconstruction with Smart Bone on Demand. *J Craniofac Surg* 2019;30(3):739–41.
DOI: 10.1097/SCS.00000000000005277
76. Khalid S., Thompson K., Maasarani S. et al. Material used in cranial reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2022;164:945–63.
DOI: 10.1016/j.wneu.2022.05.073
77. Gu L., Huang R., Ni N. Advances and prospects in materials for craniofacial bone reconstruction. *ACS Biomater Sci Eng* 2023;9(8):4462–96. DOI: 10.1021/acsbomaterials.3c00399
78. Васильев С.А., Левин Р.С., Аслануков М.Н. и др. Применение пациент-специфичных имплантов в хирургии распространенных объемных образований краниофациальной зоны. Клиническая и экспериментальная хирургия 2022;3(37):83–8. Vasiliev S.A., Levin R.S., Aslanukov M.N. et al. Use of patient-specific implants in surgery of common volumetric formations of the craniofacial zone. *Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya = Clinical and Experimental Surgery* 2022;3(37):83–8. (In Russ.).
79. Иванов В.П., Ким А.В., Хачатрян В.А. 3D-печать в краниофациальной хирургии и нейрохирургии. Опыт ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». *Нейрохирургия и неврология детского возраста* 2018;3(57):28–39. Ivanov V.P., Kim A.V., Khachatryan V.A. 3D printing in craniofacial surgery and neurosurgery. The experience of the Federal State Budgetary Institution “NMITC named after V.A. Almazov”. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Neurosurgery and Neurology of Childhood* 2018;3(57):28–39. (In Russ.).
80. Konofaos P., Thompson R., Wallace R. Long-term outcomes with porous polyethylene implant reconstruction of large craniofacial defects. *Ann Plast Surg* 2017;79(5):467–72.
DOI: 10.1097/SAP.0000000000001135
81. Nyberg E., Farris A., Hung B. et al. 3D-printing technologies for craniofacial rehabilitation, reconstruction, and regeneration. *Ann Biomed Eng* 2017;45(1):45–7. DOI: 10.1007/s10439-016-1668-5
82. Copra K., Folstein M., Manson P. Complex craniofacial reconstruction using stereolithographic modeling. *Ann Plast Surg* 2014;72(1):59–63. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182583f00
83. Gray S., Lin A., Curry W. et al. Delayed complications after anterior craniofacial resection of malignant skull base tumors. *J Neurol Surg B Skull Base* 2014;75(2):110–6. DOI: 10.1055/s-0033-1359306

84. Gil Z., Patel S., Bilsky M. et al. Complications after craniofacial resection for malignant tumors: are complications trends changing? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(2):218–23. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.10.042
85. Major R., Surmiak M., Kasperkiewicz K. et al. Antimicrobial materials with improved efficacy dedicated to large craniofacial bone defects after tumor resection. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2022;220:112945. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112943
86. Ganly I., Patel S.G., Singh B. et al. Complications of craniofacial resection for malignant tumors of the skull base: report of an International Collaborative Study. *Head Neck* 2005;27(6):445–51. DOI: 10.1002/hed.20166
87. Solero C.L., DiMeco F., Sampath P. et al. Combined anterior craniofacial resection for tumors involving the cribriform plate: early postoperative complications and technical considerations. *Neurosurgery* 2000;47(6):1296–300.
88. Irish J., Gullane P., Gentili F. Tumors of the skull base: outcome and survival analysis of 77 cases. *Head Neck* 1994;16(3):3–10. DOI: 10.1002/hed.2880160103
89. Adembri C., Ungar A., Cappellini I. et al. Variations in microcirculatory and hemodynamic parameters during oncological demolitive-reconstructive head and neck surgery: a protocol for an observational study. *Methods Protoc* 2023;6(4):67. DOI: 10.3390/mps6040067
90. Goswami U., Jain A. Anaesthetic implications of free-flap microvascular surgery for head and neck malignancies – a relook. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2021;37(4):499–504. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_22_20

Вклад авторов

А.С. Дикарев, С.А. Вартамян: подбор источников литературы, анализ и интерпретация данных;
А.А. Мартиросян: сбор материала, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Dikarev, S.A. Vartanyan: selection of literature sources, analysis and interpretation of data;
A.A. Martirosyan: collecting material, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Дикарев / A.S. Dikarev: <https://orcid.org/0009-0007-9360-2383>
С.А. Вартамян / S.A. Vartanyan: <https://orcid.org/0009-0004-1924-7350>
А.А. Мартиросян / A.A. Martirosyan: <https://orcid.org/0009-0005-7958-8066>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All patients gave written informed consent to publish their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-77-85>

Селперкатиниб – новая опция прецизионного подхода к лечению медуллярного рака щитовидной железы

А.К. Плугарь¹, Н.В. Северская¹, П.А. Исаев¹, Ю.А. Панасейкин¹, В.В. Полькин¹, Л.Н. Ватина¹, Т.А. Агабабян¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{3,4}

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

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

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

⁴ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Лиана Нодарьевна Ватина vatina1995@gmail.com

Введение. Мультикиназные ингибиторы используются для лечения нерезектабельного, местно-распространенного и/или метастатического медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ). Однако их недостатком является высокая токсичность, связанная с ингибированием киназ. Селективный ингибитор RET селперкатиниб демонстрирует высокие избирательность и переносимость, что делает его перспективным препаратом для лечения МРЩЖ.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость селперкатиниба у пациентов с метастатическим МРЩЖ, ассоциированным с мутацией в гене *RET*.

Материалы и методы. В исследование включены 9 пациентов с метастатическим МРЩЖ с мутацией в гене *RET*, которые получали лечение селперкатинибом в дозе 160 мг 2 раза в день. Эффективность препарата оценивали каждые 2–3 мес на основе данных спиральной компьютерной томографии всего тела и уровней онкомаркеров (кальцитонина и раково-эмбрионального антигена).

Результаты. Медиана продолжительности терапии составила 29 мес, при этом частота объективного ответа достигла 78 %; полный ответ наблюдался у 56 % пациентов. Через 12 мес терапии выживаемость без прогрессирования составила 100 %, через 24 мес – 89 %. Стойкое снижение уровня кальцитонина (более чем на 90 %) достигнуто у всех пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия и незначительное повышение уровня креатинина.

Заключение. Результаты терапии свидетельствуют о значительном увеличении частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования, что делает селперкатиниб предпочтительным выбором лечения пациентов данной категории.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, селперкатиниб, мутации в гене *RET*, таргетная терапия, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Плугарь А.К., Северская Н.В., Исаев П.А. и др. Селперкатиниб – новая опция прецизионного подхода к лечению медуллярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2024;14(4):77–85.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-77-85>

Selpercatinib – a new option for a precision approach to the treatment of medullary thyroid cancer

A.K. Plugar¹, N.V. Severskaya¹, P.A. Isaev¹, Yu.A. Panaseykin¹, V.V. Polkin¹, L.N. Vatina¹, T.A. Agababyan¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin^{3,4}

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

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

³National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Liana Nodarievna Vatina vatina1995@gmail.com

Introduction. Multikinase inhibitors are used to treat nonresectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer (MTC). However, they are characterized by high toxicity associated with kinase inhibition. Selective RET inhibitor selpercatinib demonstrates high selectivity and tolerance which makes it a promising agent for MTC treatment. **Aim.** To evaluate selpercatinib effectiveness and tolerance in patients with metastatic MTC associated with a mutation in the *RET* gene.

Materials and methods. The study included 9 patients with metastatic MTC and mutation in the *RET* gene who received treatment with selpercatinib 160 mg 2 times a day. The drug effectiveness was evaluated every 2–3 months based on the results of multispiral computed tomography of the whole body and tumor marker (calcitonin and carcinoembryonic antigen) levels.

Results. Median duration of therapy was 29 months, overall response rate was 78 %; complete response was observed in 56 % of patients. After 12 months of therapy, progression-free survival was 100 %; after 24 months, it was 89 %. Persistent decrease in calcitonin level (by more than 90 %) was achieved in all patients. The most common adverse events were arterial hypertension and insignificant creatinine increase.

Conclusion. The results of therapy show significant improvement in the rate of objective response and progression-free survival which makes selpercatinib a preferential treatment choice in this category of patients.

Keywords: medullary thyroid cancer, selpercatinib, *RET* gene mutations, targeted therapy, progression-free survival

For citation: Plugar A.K., Severskaya N.V., Isaev P.A. et al. Selpercatinib – a new option for a precision approach to the treatment of medullary thyroid cancer. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):77–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-77-85>

Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из парафолликулярных нейроэндокринных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ) и составляет 2–5 % всех злокачественных новообразований ЩЖ [1]. Мутация в гене *RET* является самым частым молекулярно-генетическим событием при МРЩЖ и ответственна за развитие всех случаев наследственного МРЩЖ (синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2А) и 40–50 % случаев спорадического МРЩЖ [2]. Ген *RET* кодирует трансмембранный рецептор RET, активация которого в результате мутации запускает внутриклеточные сигнальные пути, способствующие росту, пролиферации и выживаемости клеток [3]. При наследственном МРЩЖ герминальную мутацию обнаруживают чаще в 10-м и 11-м экзонах гена *RET* (кодоны 609, 611, 618, 620 и 634) [1]. При спорадическом МРЩЖ наиболее часто встречается соматическая мутация p.M918T в 16-м экзоне [2–5]. При данной патологии наличие соматической мутации в гене *RET* ассоциировано с большим размером опухоли, наличием региональных и отдаленных метастазов и, соответственно, худшим прогнозом [2, 4, 5].

Для лечения нерезектабельного, местно-распространенного и метастатического МРЩЖ используют мультикиназные ингибиторы вандетаниб и кабозантиниб, которые блокируют активацию RET [6–8]. Однако эти препараты обладают высокой токсичностью, связанной с ингибированием и других киназ, главным образом фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), и требующей снижения дозы или даже отмены [6, 7, 9]. Тем не менее анти-RET-активность этих лекарственных средств субоптимальна, а при некоторых мутациях

(например, p.V804X) опухоль резистентна к вандетанибу и кабозантинibu [10].

Для лечения опухолей, связанных с активацией RET, разработаны селективные ингибиторы RET. Одним из них является селперкатиниб. Результаты рандомизированного исследования III фазы LIBRETTO-531 продемонстрировали более высокую эффективность этого препарата по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом у больных распространенным МРЩЖ с мутацией в гене *RET*. Терапия данным препаратом снижала риск прогрессирования и смерти на 72 % (отношение рисков 0,28; $p < 0,001$). Показано также преимущество селперкатиниба по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом в отношении выживаемости без прогрессирования через 12 мес лечения (86,8 % против 65,7 %) и частоты объективного ответа (69,4 % против 38,8 %). Этот препарат продемонстрировал также лучшую переносимость [11].

В настоящей работе мы представляем наш опыт лечения селперкатинибом больных МРЩЖ с мутацией в гене *RET*.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость селперкатиниба у пациентов с метастатическим МРЩЖ, ассоциированным с мутацией в гене *RET*.

Материалы и методы

В исследование включены 9 пациентов с метастатическим МРЩЖ с мутацией в гене *RET*, получавших лечение селперкатинибом с 30.07.2020 по 20.10.2024. Возраст больных составил 32–79 лет (медиана – 39 лет). В исследование вошли 4 мужчины и 5 женщин. У 8 пациентов стартовая доза селперкатиниба составила 160 мг 2 раза в сутки, у 1 – 120 мг 2 раза в сутки.

У всех больных на момент начала приема селперкатиниба наблюдалось прогрессирование заболевания, о чем свидетельствовали данные спиральной компьютерной томографии (СКТ) и повышение уровней онкомаркеров. Перед назначением препарата пациентам проведены СКТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием, анализ сыворотки крови на кальцитонин (КТ) и раково-эмбриональный антиген (РЭА).

Эффективность терапии оценивали каждые 2–3 мес по данным СКТ всего тела в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST 1.1), а также по динамике уровней ТКТ и РЭА в сыворотке крови.

Частота объективного ответа (ЧОО) относительно таргетных и нетаргетных очагов определялась как доля пациентов, у которых наблюдался полный (ПО) и частичный (ЧО) ответы согласно RECIST 1.1. Выживаемость без прогрессирования через 12 и 24 мес рассчитывали по методу Каплана–Майера.

Концентрацию КТ и РЭА определяли электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Рекомендованные производителем верхние границы референсного диапазона для КТ – 9,8 пг/мл (женщины) и 14,3 пг/мл (мужчины), для РЭА – 4,7 нг/мл.

Исследование опухолевой ткани на наличие мутации в гене *RET* проводили с помощью секвенирования нового поколения в референсной лаборатории (панель из 144 генов) и секвенирования по Сэнгеру в локальной лаборатории (10, 11, 13–16-й экзоны гена *RET*). Кровь на наличие герминальной *RET*-мутации исследовали методом секвенирования по Сэнгеру (10, 11, 13–16-й экзоны).

Безопасность и переносимость терапии оценивали на протяжении всего периода приема селперкатиниба. Анализ проводили на основании жалоб, данных физического обследования и отклонений от нормы лабораторных показателей и данных электрокардиографии.

Результаты

По данным молекулярно-генетического исследования у 8 пациентов выявлен спорадический МРЦЖ, у 1 – наследственный. При спорадическом МРЦЖ наиболее часто (88 % случаев; 7/8) в опухоли обнаруживали патогенный вариант р.М918Т в 16-м экзоне. У пациента с наследственным МРЦЖ в крови и опухоли выявляли патогенный вариант р.С634У в 11-м экзоне.

На момент начала лечения метастазы в шейные лимфатические узлы (ЛУ) выявлены у 2 (22 %) пациентов, в медиастинальные – у 6 (67 %), в подмышечные ЛУ и ЛУ ниже диафрагмы – у 2 (22 %). Метастазы в печень обнаружены у 7 (78 %) больных, в легкие – у 2 (22 %), в кости – у 5 (56 %), в селезенку – у 1 (11 %).

Медиана ТКТ составила 11 197 (839–46274) пг/мл, РЭА – 102 (7–2825) нг/мл.

Характеристика пациентов, вошедших в исследование, до начала терапии селперкатинибом представлена в табл. 1.

Медиана продолжительности терапии селперкатинибом составила 29 (18–50) мес. У всех пациентов наблюдались уменьшение опухолевых очагов и снижение уровня ТКТ уже при первом контрольном обследовании через 2–3 мес приема препарата (рис. 1).

Частота объективного ответа составила 78 %. Полный ответ наблюдался у 5 (56 %) пациентов, ЧО – у 2 (22 %), стабилизация заболевания (СЗ) – у 2 (22 %). Средняя продолжительность терапии до достижения ЧО составила 6,5 (2–11) мес, до достижения ПО – 15 (2–38) мес, длительность ПО – 14 (3–48) мес, ЧО – 23 (17–28) мес, СЗ – 29 мес. После достижения лучшего ответа у 2 (22 %) больных в ходе СКТ выявлено прогрессирование заболевания в отношении одного очага в печени, которое возникло через 16 и 29 мес приема препарата. В одном случае оно было связано со снижением дозы селперкатиниба; при возврате к терапевтической дозе достигнута СЗ. В другом случае появление нового очага в печени сопровождалось умеренным ростом уровня КТ при стабильном, с тенденцией к снижению, уровне РЭА (91 → 78 нг/мл).

Стойкая нормализация уровня КТ достигнута у 3 (33 %) пациентов, у остальных 6 (67 %) наблюдалось снижение его концентрации более чем на 90 % (рис. 2). Наиболее значимое уменьшение этого показателя отмечено в первые 2 мес (на 83–98 %). У пациентов с нормализацией ТКТ его исходный уровень был ниже (1805 против 20668 пг/мл), метастазы в кости отсутствовали.

Уровень РЭА нормализовался только у 1 (11 %) пациента с исходно умеренно повышенным его уровнем (7,3 → 1,6 нг/мл). Снижение уровня РЭА более чем на 50 % через 2–8 мес терапии достигнуто у 6 (67 %) больных (рис. 3). В целом по сравнению с КТ динамика уменьшения уровня РЭА была менее выраженной и медленной, но более стабильной.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) через 12 мес составила 100 %, через 24 мес – 89 %, среднее время до прогрессирования – 42,5 мес (95 % доверительный интервал 33,5–51,4; медиана не достигнута) (рис. 4). Все пациенты в настоящий момент живы и продолжают терапию.

Результаты лечения селперкатинибом представлены в табл. 2.

В целом селперкатиниб хорошо переносился. Наиболее частым нежелательным явлением была артериальная гипертензия, которую отмечали все пациенты. Она скорректирована стандартной гипотензивной терапией. У 1 пациента с нефрэктомией в анамнезе отмечено увеличение уровня креатинина на 30 %

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование, до начала терапии селперкатинибом
Table 1. Characteristics of the patients included in the study prior to selpercatinib therapy

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Мутация в гене <i>RET</i> <i>RET</i> gene mutation	Кальцитонин, пг/мл Calcitonin, pg/mL	Раково-эмбриональ- ный антиген, нг/мл Carcinoembryonic antigen, ng/mL	Метаастазы Metastases	Предшествующее лечение Previous treatment
С. S.	М M	60	p.C630R соматическая p.C630R somatic	11 197	18	ЛУ, печень LN, liver	Операция (n = 3) Surgery (n = 3)
И. I.	Ж F	42	p.M918T соматическая p.M918T somatic	1805	55	ЛУ, печень LN, liver	Операция (n = 2) Surgery (n = 2)
М. M.	Ж F	79	p.M918T соматическая p.M918T somatic	46274	2825	ЛУ, легкие, печень, кости LN, lungs, liver, bones	Операция (n = 1), вандетаниб Surgery (n = 1), vandetanib
К. K.	Ж F	53	p.M918T соматическая p.M918T somatic	25611	17	ЛУ, кости LN, bones	Операция (n = 4) Surgery (n = 4)
Ш. Sh.	М M	32	p.M918T соматическая p.M918T somatic	2495	126	ЛУ, легкие, селезенка, кости LN, lungs, spleen, bones	Операция (n = 2), вандетаниб Surgery (n = 2), vandetanib
О. O.	М M	32	p.C634Y герминальная p.C634Y germinal	27705	175	Печень, кости Liver, bones	Операция (n = 3) Surgery (n = 3)
К. K.	Ж F	39	p.M918T соматическая p.M918T somatic	15725	801	ЛУ, печень, кости LN, liver, bones	Операция (n = 1), ДЛТ, кабозанти- ниб Surgery (n = 1), EBT, cabozantinib
К. K.	М M	42	p.M918T соматическая p.M918T somatic	839	7,3	Печень Liver	Операция (n = 1) Surgery (n = 1)
Г. G.	Ж F	37	p.M918T соматическая p.M918T somatic	5985	102	ЛУ, печень LN, liver	Операция (n = 7) Surgery (n = 7)

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; М – мужчины; Ж – женщины.
Note. LN – lymph nodes; EBT – external beam therapy; M – males; F – females.

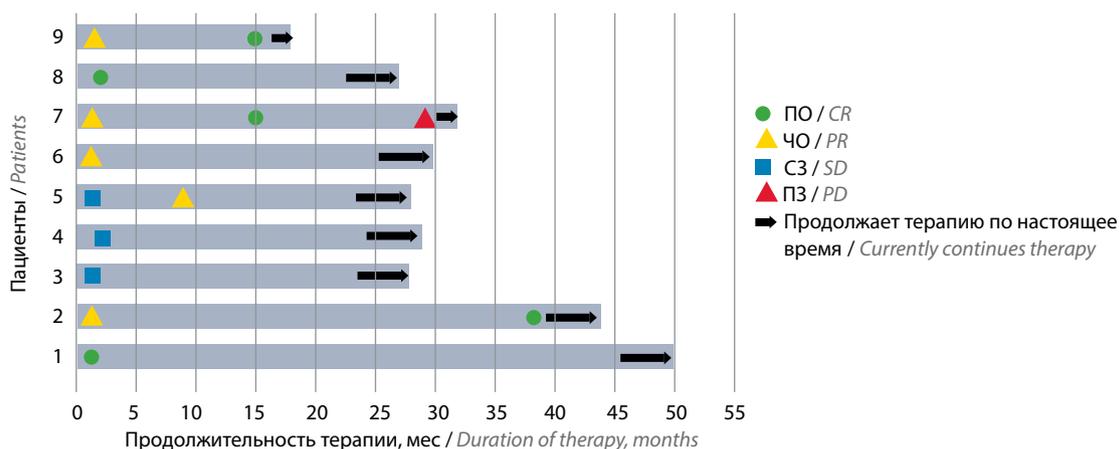


Рис. 1. Продолжительность терапии и время ответа на лечение селперкатинибом. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания
Fig. 1. Duration of therapy and response time to treatment with selpercatinib. CR – complete response; PR – partial response; SD – stabilization of the disease; PD – progression of the disease

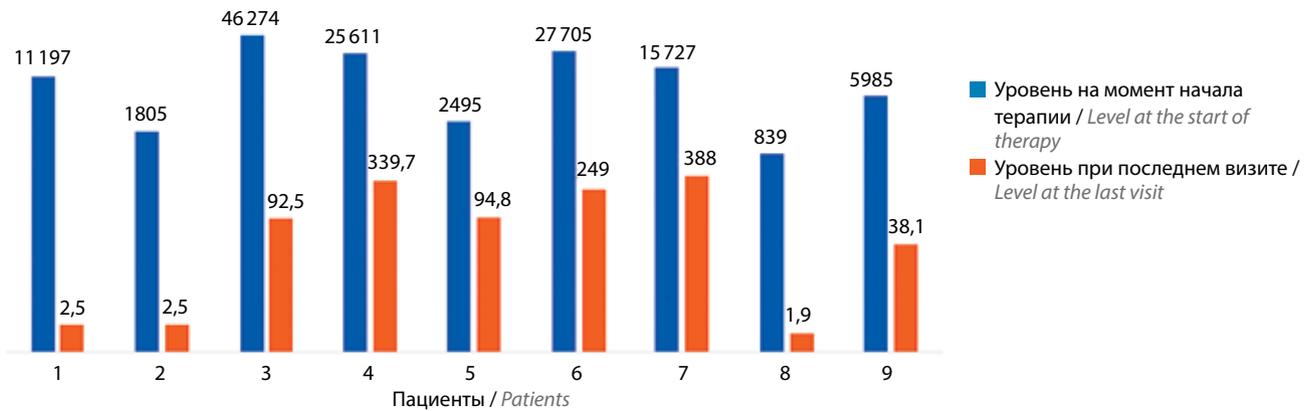


Рис. 2. Уровень сывороточного кальцитонина до начала терапии и при последнем визите (логарифмическая шкала), нг/мл

Fig. 2. Serum carcinoembryonic antigen levels prior to therapy and at the last visit (logarithmic scale), ng/mL

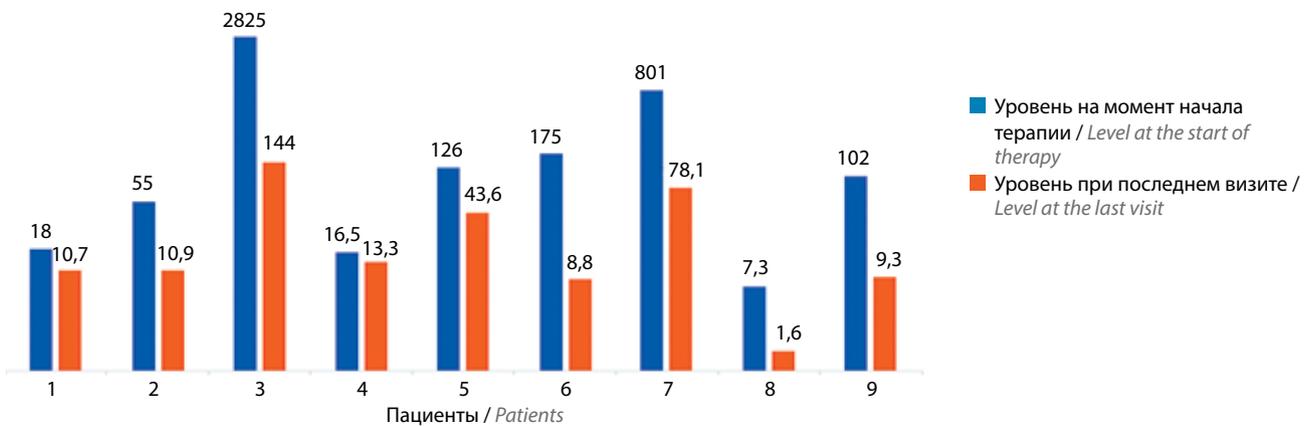


Рис. 3. Уровень раково-эмбрионального антигена в сыворотке до начала терапии и при последнем визите (логарифмическая шкала), нг/мл

Fig. 3. Serum carcinoembryonic antigen levels prior to therapy and at the last visit (logarithmic scale), ng/mL

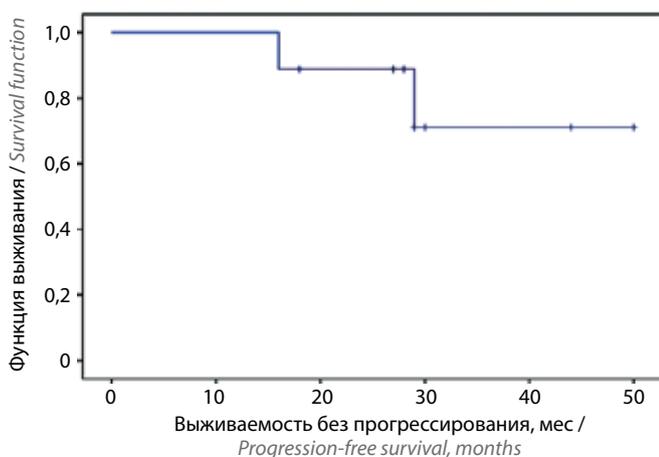


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (метод Каплана–Майера)

Fig. 4. Progression-free survival (Kaplan–Meier method)

по сравнению с исходным уровнем, у 2 – незначительное транзитное повышение уровня аланинаминотрансферазы, возможно, не связанное с приемом

препарата (в анамнезе – сахарный диабет, жировой гепатоз). Изменение массы тела наблюдалось у 4 больных: у 2 из них – снижение, у 2 – повышение более чем на 10 %. Редукцию дозы препарата проводили в 1 случае (240 мг/сут – по 120 мг 3 раза в сутки) при выявлении токсичности III и IV степеней. У 2 пациентов доза препарата снижена до 240 и 120 мг/сут из-за проблем с доступностью препарата.

В качестве примера успешного применения селперкатиниба ниже представлено клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 60 лет, наблюдается в клинике с 2004 г. Из анамнеза: в 1998 г., в возрасте 38 лет, проведена тиреоидэктомия (в г. Киеве, Украина). В ходе гистологического исследования выявлен МРЩЖ (опухоль размером 1,2 см) с сосудистой инвазией; в прилежащих к ЩЖ ЛУ метастазы не обнаружены. При контрольном обследовании, проведенном в августе 2004 г., обнаружены повышение уровней КТ до 32 нг/мл (референсные значения – 0–10 нг/мл), РЭА – до 14,7 нг/мл (референсные

Таблица 2. Результаты лечения селперкатинибом
Table 2. Results of selpercatinib treatment

Показатель Parameter	Значение Value
Выживаемость без прогрессирования, %: Progression-free survival, %:	Не достигнута Not reached
медиана median	
12-месячная 12-month	
24-месячная 24-month	
Частота объективного ответа, % Objective response rate, %	78
Лучший ответ, n (%): Best response, n (%):	5 (56)
полный ответ complete response	
частичный ответ partial response	
стабилизация заболевания stable disease	
прогрессирование заболевания progressive disease	
Уровень кальцитонина, n (%): Calcitonin level, n (%):	3 (33)
нормализация normalization	
снижение более чем на 90 % decrease by more than 90 %	6 (67)
Уровень раково-эмбрионального антигена, n (%): Carcinoembryonic antigen level, n (%):	1 (11)
нормализация normalization	
снижение более чем на 50 % decrease by more than 50 %	
снижение менее чем на 50 % decrease by less than 50 %	2 (22)

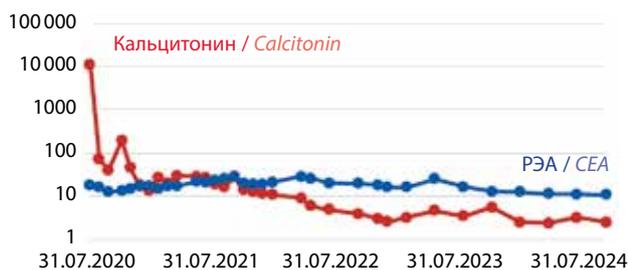


Рис. 5. Динамика сывороточного уровня кальцитонина (пг/мл) и раково-эмбрионального антигена (РЭА) (нг/мл)

Fig. 5. Serum calcitonin (pg/mL) and carcinoembryonic antigen (CEA) (ng/mL) dynamics

значения — <4,7 нг/мл), увеличение размеров ЛУ IV уровня слева и верхнего средостения, по поводу чего выполнено удаление ЛУ III–IV уровня слева и медиастинального ЛУ.

Результаты гистологического исследования подтвердили метастаз МРЩЖ в медиастинальный ЛУ. Послеоперационный уровень КТ — 16 пг/мл, РЭА — 7,4 нг/мл. В ходе молекулярно-генетического исследования герминальной мутации гена RET в 10, 11, 13–16-м экзонах не обнаружено.

Далее пациент до 2013 г. ежегодно проходил обследования. В ходе ультразвукового исследования и СКТ данных, свидетельствующих о рецидиве, не получено. Однако уровни КТ и РЭА постепенно возрастали (КТ — 25–74 пг/мл, РЭА — 10–14 нг/мл).

С 2013 по 2019 г. пациент в клинике не наблюдался. В декабре 2019 г. в ходе СКТ грудной клетки выявлено увеличение медиастинальных ЛУ до 15 × 14 мм. Наблюдалось повышение уровня КТ до 10 575 пг/мл (референсные значения — 0–10 пг/мл), РЭА — до 10,9 нг/мл (референсные значения — <4,7 нг/мл). Торакоскопическая систематическая медиастинальная лимфодиссекция слева и справа выполнена 28.01.2020. Результаты гистологического исследования подтвердили метастазы МРЩЖ в 12 из 44 ЛУ. Послеоперационный уровень КТ составил 4796 пг/мл, РЭА — 14,5 нг/мл. При СКТ органов брюшной полости (22.06.2020) в паренхиме печени выявлены очаговые образования, интенсивно накапливающие контрастное вещество, размерами: в сегменте 4А — 23 × 21 мм, в сегменте 5 — 48 × 33 мм, что, скорее всего, соответствует метастатическому поражению. Отмечено повышение уровня КТ до 9613 пг/мл, РЭА — до 15,9 нг/мл.

С учетом прогрессирования МРЩЖ пациенту предложено участие в клиническом исследовании. Проведено молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли, в которой обнаружена соматическая мутация p.S630R в гене RET, что позволило назначить селективный RET-ингибитор селперкатиниб. С 30.07.2020 препарат назначен в дозе 320 мг/сут — по 160 мг 2 раза в сутки. Через 2 мес после начала приема селперкатиниба отмечено резкое снижение уровней КТ (с 11 162 до 41 пг/мл) и РЭА (с 17,9 до 12,7 нг/мл) (рис. 5). По данным СКТ ранее визуализируемые гипervasкулярные очаговые образования в паренхиме печени не дифференцируются (рис. 6). В ходе контрольных обследований, которые проводили каждые 3 мес, наблюдалось дальнейшее снижение уровня КТ до полной его нормализации в апреле 2022 г. (через 20 мес после начала приема препарата). По данным СКТ сохранялся стойкий полный радиологический ответ со стороны печени; новых очагов не выявлено.

На момент написания статьи (октябрь 2024 г.) пациент продолжает принимать селперкатиниб. По данным последней контрольной СКТ, выполненной в сентябре 2024 г., прогрессии не выявлено; уровень КТ составил 3,2 пг/мл (референсные значения — <4,7 пг/мл), РЭА — 10,8 нг/мл (референсные значения — <4,7 нг/мл). Коррекции дозы препарата на протяжении лечения не потребовалось. Таким образом, зарегистрирована стойкая клиническая, рентгенологическая и биохимическая ремиссия заболевания.

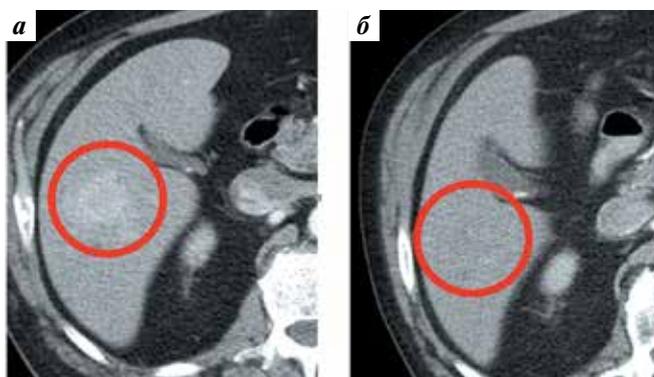


Рис. 6. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости: а – 22.06.2020; б – 27.11.2024

Fig. 6. Spiral computed tomography of the abdominal organs: а – 22.06.2020; б – 27.11.2024

Обсуждение

Активирующая мутация в гене *RET* является наиболее частой причиной спорадического МРЩЖ, а также всех случаев наследственного МРЩЖ. Поэтому для лечения данной патологии используют препараты, блокирующие активность *RET*.

До 2020 г. для лечения нерезектабельного местно-распространенного и метастатического МРЩЖ использовали 2 препарата – вандетаниб и кабозантиниб, которые являются мультитаргетными киназными ингибиторами. Одной из их мишеней является *RET*-киназа. Вандетаниб ингибирует активность *RET*, *VEGFR* и рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*). В рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с нерезектабельным, местно-распространенным и метастатическим МРЩЖ вандетаниб увеличивал ВВП с 19,3 до 30,5 мес [6]. При ретроспективном анализе выявлено, что ЧОО была выше у пациентов с мутацией в гене *RET* M918T, чем у пациентов без нее (54,5 % против 30,2 %), хотя *RET*-статус был известен только у 55 % больных. Кабозантиниб ингибирует активность *RET*, *VEGFR2* и *MET*. В рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с местно-распространенным и метастатическим МРЩЖ кабозантиниб увеличивал ВВП с 4 до 11,2 мес и ЧОО до 28 % (против 0 %) [7]. Препарат эффективен у больных с *RET*-мутацией и без нее (32 % против 25 %), но медиана ВВП была выше при *RET*-положительном МРЩЖ (60 нед против 25 нед; $p = 0,0001$), особенно при наличии мутации M918T по сравнению с наличием других вариантов в гене *RET* (61 нед против 36 нед; $p = 0,009$) [7]. Кабозантиниб также увеличивал медиану общей выживаемости с 18,9 до 44,3 мес у пациентов с мутацией M918T [12].

Однако и вандетаниб, и кабозантиниб обладают токсичностью, что требует снижения дозы, вплоть до отмены препарата. Серьезным осложнением вандетаниба является удлинение интервала QT с развитием

фатальной аритмии. Наиболее грозное осложнение кабозантиниба – перфорация желудочно-кишечного тракта. Отмена вандетаниба из-за токсичности потребовалась в 27 % случаев [13], снижение дозы кабозантиниба – в 82 % [12].

Селективный *RET*-ингибитор селперкатиниб в ходе клинических исследований продемонстрировал лучшую переносимость и высокую эффективность у больных с распространенным МРЩЖ с мутацией в гене *RET*.

В исследовании I–II фазы LIBRETTO-001 ($n = 143$) показана эффективность селперкатиниба как в 1-й линии, так и после предшествующего приема вандетаниба и/или кабозантиниба. Частота объективного ответа в 2 группах составила 73 и 69 % соответственно, в том числе полный ответ – 11 и 9 % соответственно, 1-летняя ВВП – 92 и 82 % соответственно [14].

В рандомизированном исследовании III фазы LIBRETTO-531 ($n = 291$) эффективность селперкатиниба (в дозе 320 мг/сут) в 1-й линии сравнивали с эффективностью вандетаниба (300 мг/сут) или кабозантиниба (140 мг/сут) – на выбор врача. При медиане наблюдения 12 мес в группе селперкатиниба медиана ВВП не была достигнута, в контрольной группе она составила 16,8 мес. Однолетняя ВВП в группе селперкатиниба и вандетаниба/кабозантиниба оказалась равной 86,8 и 65,7 % соответственно. Частота объективного ответа в группе селперкатиниба составила 69,4 % (ПО – 11,9 %, ЧО – 57,5 %), в контрольной группе – 38,8 % (ПО – 4,1 %, ЧО – 34,7 %). Селперкатиниб продемонстрировал также лучшую переносимость по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом. Снижение дозы препарата из-за токсичности потребовалось 38,9 % пациентов, получавших селперкатиниб, и 77,3 % больных, получавших вандетаниб/кабозантиниб; перерыв в лечении потребовался в 56 и 81,9 % случаев соответственно, отмена препарата – в 4,7 и 26,8 % соответственно [12].

В ходе анализа данных нашей небольшой серии пациентов подтверждена эффективность селперкатиниба у больных с метастатическим МРЩЖ с мутацией в гене *RET*. Частота объективного ответа составила 78 %, что соответствует данным исследований I–II и III фаз (69–73 %), но частота ПО оказалась выше (56 % против 11,9 %), что, возможно, связано с большей продолжительностью терапии в нашей группе (медиана – 29 мес), поскольку у 3 (33 %) пациентов ПО достигнут через 15–38 мес от начала терапии. Однолетняя ВВП в нашей группе составила 100 % (в III фазе – 86,8 %), 2-летняя – 89 %. Медиана ВВП не была достигнута.

Стойкая нормализация уровня КТ достигнута у 3 (33 %) пациентов, РЭА – у 1 (11 %). Отсутствие биохимической ремиссии при полном радиологическом ответе, вероятно, связано с наличием метастазов в кости,

которые не учитываются при оценке по RECIST 1.1. Тем не менее стойкое снижение уровня КТ (более чем на 90 %) достигнуто во всех случаях, что позволяет предположить контроль над заболеванием и у пациентов с метастазами в костях.

Переносимость селперкатиниба оказалась также хорошей. Наиболее частым нежелательным явлением было повышение артериального давления, которое контролировалось стандартной гипотензивной терапией. Только у 1 (12,5 %) пациентки 79 лет потребо-

валось снижение дозы препарата до 240 мг/сут из-за токсичности. У 2 больных доза была снижена из-за проблем с получением препарата. Отмены лечения не потребовалось ни в одном случае.

Заключение

Селперкатиниб является эффективным и безопасным препаратом для лечения распространенного МРЩЖ с мутацией в гене *RET* и рекомендуется в качестве 1-й линии у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wells S.A., Asa S.L., Dralle H. et al. American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335
2. Elisei R., Cosci B., Romei C. et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):682–7. DOI: 10.1210/jc.2007-1714
3. Mulligan L.M. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 2014;14(3):173–86. DOI: 10.1038/nrc3680
4. Ciampi R., Romei C., Ramone T. et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. *iScience* 2019;20:324–36. DOI: 10.1016/j.isci.2019.09.030
5. Romei C., Casella F., Tacito A. et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double *RET* mutations. *J Med Genet* 2016;53(11):729–34. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103833
6. Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040
7. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659
8. Северская Н.В., Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2022;16(3):5–23. DOI: 10.14341/serg12794
9. Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. и др. Лечение токсических побочных эффектов у пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2019;9(1):51–67. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-51-67
10. Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. et al. Treatment of toxic side effects in patients with advanced medullary thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):51–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-51-67
11. Liu X., Shen T., Mooers B.H.M. et al. Drug resistance profiles of mutations in the RET kinase domain. *Br J Pharmacol* 2018;175(17):3504–15. DOI: 10.1111/bph.14395
12. Hadoux J., Elisei R., M.S. Brose et al. Phase 3 trial of selpercatinib in advanced RET-mutant medullary thyroid cancer. *New En J Med* 2023;389(20):1851–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2309719
13. Schlumberger M., Elisei R., Müller S. et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(11):2813–9. DOI: 10.1093/annonc/mdx479
14. Chougnet C.N., Borget I., Lebouilleux S. et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid* 2015;25(4):386–91. DOI: 10.1089/thy.2014.0361
15. Wirth L.J., Sherman E., Robinson B. et al. Efficacy of selpercatinib in *RET*-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825–35. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651

Вклад авторов

А.К. Плугарь: анализ и интерпретация данных, обработка данных, написание текста статьи;

Н.В. Северская: обработка данных, научное редактирование;

П.А. Исаев: разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов, написание текста статьи;

Ю.А. Панасейкин, Л.Н. Ватина: сбор информации, анализ, интерпретация результатов, редактирование;

В.В. Полькин: сбор клинического материала;

Т.А. Агабабян: анализ и интерпретация данных;

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ научной работы.

Authors' contributions

A.K. Plugar: data analysis and interpretation, data processing, article writing;

N.V. Severskaya: data processing, scientific editing;

P.A. Isaev: development and technical design of the hardware base, interpretation of the results, article writing;

Yu.A. Panaseikin, L.N. Vatina: information collection, analysis, interpretation of results, editing;

V.V. Polkin: collection of clinical material;

T.A. Agababyan: data analysis and interpretation;

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of scientific work.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Плугарь / A.K. Plugar: <https://orcid.org/0000-0002-0049-4309>
Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>
П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0009-0001-2728-2154>
Ю.А. Панасейкин / Yu.A. Panaseikin: <https://0000-0003-4537-0534>
В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>
Л.Н. Ватина / L.N. Vatina: <https://orcid.org/0009-0005-5043-7301>
Т.А. Агабабян / T.A. Agababyan: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>
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. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-86-90>

Хондросаркома гортани (клинический случай)

Д. В. Трубин^{1,2}, К. А. Кретьова², Д. В. Морозов¹, С. П. Шевченко^{1,2}

¹ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»; Россия, 630047 Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 5;

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Контакты: Дмитрий Васильевич Трубин doktortrubin@mail.ru

Хондросаркома гортани – редкая злокачественный опухоль, которая происходит из хрящевой ткани. Частота встречаемости этой патологии варьирует от 1 до 12 %. Описаны лишь отдельные клинические случаи хондросаркомы гортани и наблюдения за малыми группами пациентов с этими новообразованиями, поскольку статистические данные по таким редким типам опухолей зачастую недоступны. Выживаемость при этой патологии может варьировать в зависимости от различных факторов, таких как стадия заболевания, размер опухоли, наличие метастазов, общее состояние больного и эффективность лечения. Поскольку хондросаркома гортани является редким заболеванием, научных данных о прогнозе и выживаемости относительно мало.

В статье представлен клинический случай диагностики и лечения первичной хондросаркомы гортани.

Ключевые слова: хондросаркома, гортань, редкая злокачественная опухоль, ларингэктомия

Для цитирования: Трубин Д. В., Кретьова К. А., Морозов Д. В., Шевченко С. П. Хондросаркома гортани (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2024;14(4):86–90.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-86-90>

Laryngeal chondrosarcoma (clinical case)

D. V. Trubin^{1,2}, K. A. Kretova², D. V. Morozov¹, S. P. Shevchenko^{1,2}

¹City Clinical Hospital No. 1; Bld. 5, 6 Zaleskogo St., Novosibirsk 630047, Russia;

²Novosibirsk National Research State University; 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia

Contacts: Dmitry Vasilyevich Trubin doktortrubin@mail.ru

Laryngeal chondrosarcoma is a rare malignant tumor that originates from cartilage tissue. The incidence of this pathology varies from 1 to 12 %. Only isolated clinical cases of laryngeal chondrosarcoma and observations of small groups of patients with this disease are described, since statistical data on such rare types of tumors are often unavailable. Survival in this pathology may vary depending on various factors, such as the stage of the disease, the size of the tumor, the presence of metastases, the general condition of the patient and the effectiveness of treatment. Since laryngeal chondrosarcoma is a rare disease, there is relatively little scientific data on prognosis and survival. The article presents a clinical case of diagnosis of treatment and primary chondrosarcoma of the larynx.

Keywords: chondrosarcoma, larynx, rare malignant tumor, laryngectomy

For citation: Trubin D. V., Kretova K. A., Morozov D. V., Shevchenko S. P. Laryngeal chondrosarcoma (clinical case). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(4):86–90. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-86-90>

Введение

Согласно последним статистическим данным онкологические заболевания по распространенности занимают 2-е место в мире после сердечно-сосудистых патологий [1]. Также ежегодно растет смертность от злокачественных новообразований. Злокачественные опухоли головы и шеи занимают 6-е место среди

всех злокачественных новообразований, а рак гортани – 2-е место среди этой патологии после рака щитовидной железы [1]. Особенности рака гортани являются поздняя выявляемость при хорошо визуализируемой локализации в связи с незначительными клиническими проявлениями заболевания, а также довольно травмирующие хирургические вмешательства

ства, после которых нарушаются речевые и дыхательные функции [1].

Заболеваемость раком гортани может существенно различаться в зависимости от региона, образа жизни населения и других факторов. В целом, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно диагностируют около 177 тыс. новых случаев этой патологии, от которой умирают примерно 94 тыс. человек. Среди опухолей лор-органов по распространенности рак гортани стоит на 1-м месте и составляет до 7 % всех злокачественных новообразований. Чаще всего встречается плоскоклеточный рак.

Первичная хондросаркома гортани — довольно редкое заболевание (менее 4 % случаев), которое трудно диагностировать. Она клинически проявляется незначительными симптомами, что затрудняет раннюю диагностику данной патологии. В связи с этим пациенты обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания [2, 3]. Чаще всего эта опухоль локализуется в перстневидном или щитовидном хрящах, реже — в надгортаннике [4, 5]. Каждый случай данной патологии уникален, метод лечения подбирается индивидуально, с учетом особенностей пациента, стадии и распространенности опухолевого процесса. Метастазирование данной опухоли встречается довольно редко и является хорошим прогностическим фактором [6, 7].

Согласно данным мировой литературы методом выбора при лечении хондросарком является хирургическое вмешательство, которое обеспечивает высокие показатели безрецидивной выживаемости [8, 9]. Стандарты адьювантной терапии хондросаркомы на сегодняшний день отсутствуют [10, 11].

Представляем клинический случай диагностики и лечения первичной хондросаркомы гортани.

Клинический случай

Пациентка Р. поступила в отделение опухолей головы и шеи Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска для дообследования и решения вопроса о хирургическом лечении. Жалобы при поступлении в стационар: изменение голоса, затрудненное дыхание, кашель, поперхивание при приеме пищи, дискомфорт в горле. Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с сентября 2022 г. После обращения в поликлинику по месту жительства больная направлена на дообследование.

По данным рентгеноскопии пищевода от 09.12.2022 акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим, большой дефект наполнения со стороны задней стенки глоточно-пищеводного перехода. По данным рентгенографии органов грудной клетки от 03.11.2022 патологии нет. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости — диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек, хронический холецистит. В ходе УЗИ лимфатических узлов шеи патологии не вы-

явлено. По данным магнитно-резонансной томографии органов шеи выявлено объемное образование по задней стенке гортани (справа и слева) размерами 27 × 35 × 34 мм с поражением пищевода.

Пациентка направлена на обследование в оториноларингологическое отделение Государственной Новосибирской областной клинической больницы, где 20.01.2023 ей проведена биопсия новообразования гортани. По результатам гистологического исследования фрагментов слизистой оболочки гортани от 26.01.2023 элементов опухоли не обнаружено. В ходе рентгенографии органов грудной клетки от 15.02.2023 метастатическое поражение легких не выявлено. По данным УЗИ щитовидной железы от 16.02.2023 размеры железы в норме, дополнительных образований нет. В средней трети шеи, между правой долей щитовидной железы и гортанью, определяется опухоль размерами 31 × 18 × 20 мм с нечеткими, неровными контурами. По данным ларингоскопии и бронхоскопии от 20.02.2023 выявлен парез правой половины гортани. По результатам эзофагогастродуоденоскопии от 16.02.2023 — очаговая эритематозная гастропатия. В ходе УЗИ лимфатических узлов шеи от 16.02.2023 патологии не выявлено.

Пациентка осмотрена онкологом Новосибирского областного клинического онкологического диспансера; 22.02.2023 проведен консилиум, по результатам которого она направлена в отделение опухолей головы и шеи на дообследование.

Из анамнеза жизни:отягощающих факторов и инфекционных заболеваний не выявлено. Хроническое заболевание — гипертоническая болезнь II степени. Оценка объективного статуса пациентки по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) — 0 баллов, состояние удовлетворительное. Локальный статус: парез правой половины гортани. На момент осмотра опухолевая ткань не определяется, лимфатические узлы шеи не пальпируются. Основной диагноз: новообразование гортани.

Для уточнения гистологического типа опухоли проведена видеобронхоскопия. По результатам исследования просвет гортаноглотки не изменен, слизистая оболочка глотки розовая, гладкая. Надгортанник правильной формы, подвижный, покрыт неизменной бледно-розовой слизистой оболочки. Голосовая щель асимметрична за счет грубой деформации задней половины правой голосовой складки. Левая складка ровная, белесоватая, подвижная. Элементы гортани визуально не изменены. Правый грушевидный синус неглубокий. Между задними стенкой глотки и комиссурой определяется малоподвижное новообразование размером до 1,3 см в диаметре, покрытое неизменной эластичной, подвижной слизистой оболочкой, визуально прорастающее в правые черпаловидный хрящ, голосовую складку и подскладочное пространство справа. Область дополнительно осмотрена в режиме узкоспектральной визуализации (NBI); признаков дисплазии слизистой оболочки не выявлено.

Проведена биопсия. Просвет трахеи свободно проходим, хрящевой рисунок отчетливый, правильный. Слизистая оболочка трахеи гладкая, бледно-розовая, сосудистый рисунок на всем протяжении отчетливый, правильный. Карина симметричная, острая, подвижная. В просвете сегментарных бронхов имеется незначительное количество прозрачного слизистого секрета. Просвет и архитектура бронхиального дерева в пределах досягаемости оптики не нарушены. Слизистая оболочки бронхов бледно-розовая, гладкая, сосудистый рисунок отчетливый, правильный. Заключение: подслизистое новообразование задней стенки гортани.

Проведены ларингофиссура и биопсия опухоли гортани (23.03.2023). По результатам гистологического исследования выявлена высокодифференцированная хондросаркома (рис. 1).

С учетом имеющихся на сегодняшний день данных единственным эффективным способом лечения хондросаркомы является радикальное хирургическое вмешательство. Исходя из этого, в дальнейшем в плановом порядке пациентке выполнена ларингэктомия (рис. 2). Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось.

В представленном клиническом случае пациентке выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме

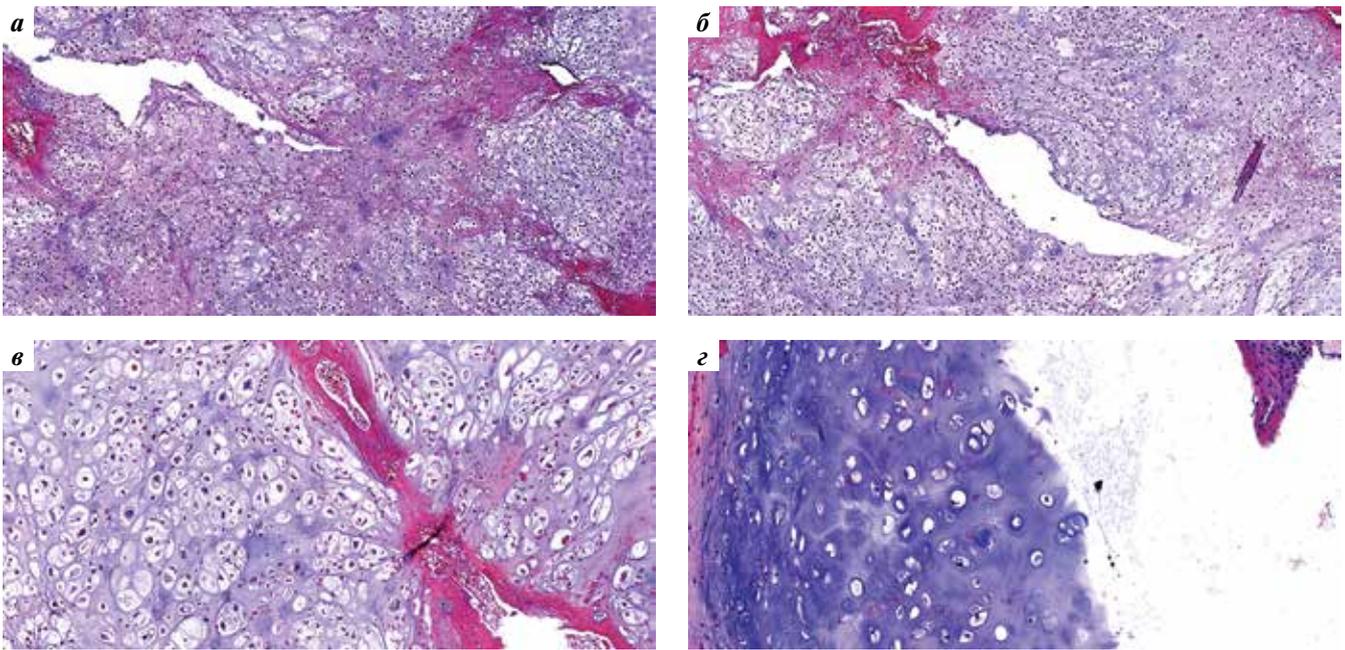


Рис. 1. Гистологическое исследование опухоли гортани, окраска гематоксилином и эозином: а – $\times 100$; б – $\times 150$; в – $\times 200$; з – $\times 400$

Fig. 1. Histological examination of a laryngeal tumor, stained with hematoxylin and eosin: а – $\times 100$; б – $\times 150$; в – $\times 200$; з – $\times 400$

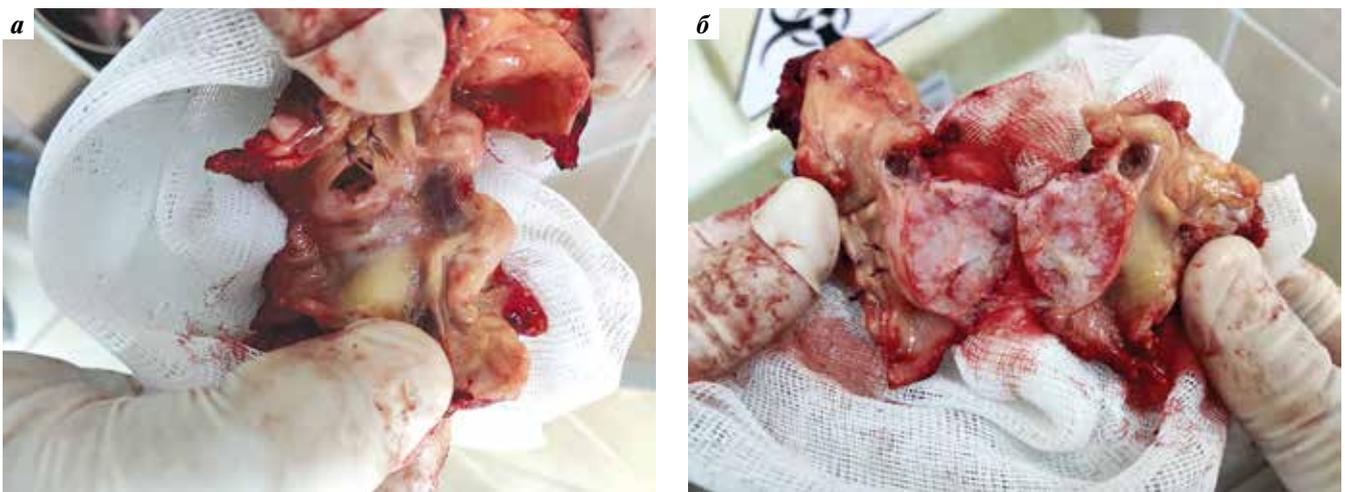


Рис. 2. Удаленная опухоль. Макропрепарат: а – целиком; б – в разрезе

Fig. 2. The removed tumor. Macropreparation: а – in whole; б – in section

ларингэктомии. Согласно гистологическому заключению выявлена хондросаркома с признаками периневральной инвазии и инвазии в отдельные лимфатические сосуды. Пациентке не была назначена лучевая терапия в связи с низкой чувствительностью опухоли. Использование химиотерапии в данном случае также не показано. В дальнейшем рекомендовано плановое наблюдение у онколога по месту жительства.

Заключение

Согласно данным мировой литературы единственным оптимальным видом лечения хондросарком является хирургическое вмешательство в нескольких объемах в зависимости от распространенности опухолевого процесса, которое обеспечивает высокие показатели безрецидивной выживаемости. На сегодняшний день стандарты адьювантной терапии хондросаркомы отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нижельской Д.А., Мошуров И.П., Антоненков Ю.Е. Современные эпидемиологические аспекты и медико-социальные факторы злокачественных новообразований гортани (обзорная статья). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2023;1:622–42. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-1-622-642 Nizhelskoy D.A., Moshurov I.P., Antonenkov Yu.E. Modern epidemiological aspects and medical and social factors of malignant neoplasms of the larynx (review article). Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki = Current Problems of Health Care and Medical statistics 2023;1:622–42. (In Russ.).
2. Махонин А.А., Владимиров Т.Ю., Габриелян А.Г. и др. Хондросаркома гортани. Российская оториноларингология 2020;19(6):87–93. Makhonin A.A., Vladimirova T.Yu., Gabrielyan A.G. et al. Case report of chondrosarcoma of the larynx. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2020;19(6):87–93. (In Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2020-6-87-93
3. Thompson L.D.R., Gannon F.H. Chondrosarcoma of the larynx: a clinicopathologic study of 111 cases with a review of the literature. Am J Surg Pathol 2002;26(7):836–51. DOI: 10.1097/0000478-200207000-00002
4. Coca-Pelaz A., Rodrigo J.P., Triantafyllou A. et al. Chondrosarcomas of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014;271(10):2601–9. DOI: 10.1007/s00405-013-2807-3
5. De Jong R.J.B., van Lent S., Hogendoorn P.C.W. Chondroma and chondrosarcoma of the larynx Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004;12(2):98–105.
6. Adeola J.O., Patel J.S., Povolotskiy R. et al. Clinicopathologic characteristics of laryngeal chondrosarcoma: an analysis of the National Cancer Database. Auris Nasus Larynx 2021;48(5):956–62. DOI: 10.1016/j.anl.2021.02.014
7. Абдурахмонов О.Б., Худаёров М.С., Хатамов Ш.Н. Хондросаркома гортани (случай из практики). Uzbek Journal of Case Reports 2023;3(1):12–6. DOI: 10.55620/ujcr.3.1.2023.2 Abdurakhmonov O.B., Khudaerov M.S., Khatamov Sh.N. Chondrosarcoma of larynx (case report). Uzbek Journal of Case Reports 2023;3(1):12–6. (In Russ.). DOI: 10.55620/ujcr.3.1.2023.2
8. Chin O.Y., Dubal P.M., Sheikh A.B. et al. Laryngeal chondrosarcoma: a systematic review of 592 cases. Laryngoscope 2017;127(2):430–9. DOI: 10.1002/lary.26068
9. Dailiana T., Nomikos P., Kapranos N. et al. Chondrosarcoma of the larynx: treatment with radiotherapy. Skeletal Radiol 2002;31:547–9. DOI: 10.1007/s00256-002-0527-7
10. Galletti B., Costanzo D., Gazia F., Galletti F. et al. High-grade chondrosarcoma of the larynx: treatment and management. BMJ Case Rep 2019;12(9):e230918. DOI: 10.1136/bcr-2019-230918
11. Schleich M., Laccourreye L., Marianowski R. et al. Treatment strategy in laryngeal chondrosarcoma: a multicenter study of 43 cases. Eur Arch Otorhinolaryngol 2024;281:883–90. DOI: 10.1007/s00405-023-08248-7

Благодарность. Авторы выражают благодарность за научное консультирование д.м.н., проф. С.В. Сидорову и д.м.н., проф. И.Г. Сергеевой.
Acknowledgment. The authors express their gratitude for scientific advice to MD, Professor S.V. Sidorov and MD, Professor I.G. Sergeeva.

Вклад авторов

Д.В. Трубин: получение материала для анализа, написание текста статьи;
К.А. Кретова: обзор публикаций по теме статьи;
Д.В. Морозов: исследование, анализ и обработка клинического биоматериала;
С.П. Шевченко: научное консультирование, редактирование.

Authors' contributions

D.V. Trubin: obtaining material for analysis, article writing;
K.A. Kretova: review of publications on the topic of the article;
D.V. Morozov: research, analysis and processing of clinical biomaterial;
S.P. Shevchenko: scientific consulting, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Трубин / D.V. Trubin: <https://orcid.org/0009-0007-1350-280X>
К.А. Кретова / K.A. Kretova: <https://orcid.org/0000-0003-0119-2342>
Д.В. Морозов / D.V. Morozov: <https://orcid.org/0009-0004-6609-0739>
С.П. Шевченко / S.P. Shevchenko: <https://orcid.org/0009-0002-2537-5290>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient gave written informed consent to publish her data.

Статья поступила: 16.10.2024. **Принята к публикации:** 15.11.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.
Article submitted: 16.10.2024. **Accepted for publication:** 15.11.2024. **Published online:** 30.12.2024.