

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

Scopus

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Возможности эндоларингеальной
ультрасонографии в диагностике
опухолевой патологии гортани*

*Показатели фибринолитической
системы в крови и ликворе больных
с метастатическим поражением
головного мозга*

*Современные возможности в лечении
медуллярного и радиойодрефрактерного
дифференцированного рака щитовидной
железы с RET-мутацией*

1
2025

том 15 / vol. 15

HEAD
and NECK
TUMORS

Журнал «Опухоли головы и шеи» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный

научно-практический
рецензируемый
журнал

Цели издания – информировать специалистов по опухолям головы и шеи о достижениях в этой области; формировать у них понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода к терапии, объединяя врачей различных специальностей (радиологов, нейрохирургов, химиотерапевтов и др.); способствовать повышению эффективности лечения пациентов с опухолями головы и шеи.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Подвязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор, 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.

1
ТОМ 15
'25

ISSN 2222-1468 (Print)

ISSN 2411-4634 (Online)

Опухоли головы и шеи.

2025. Том 15. № 1. 1–100.

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» – 82408.

Отпечатано в типографии

«Лайдер Принт». 142104, Подольск,

ст. Свердлова, 26.

Тираж 2000 экз. Бесплатно

www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Чойзонов Евгений 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» (Москва, Россия)

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, президент Американского общества специалистов по заболеваниям головы и шеи (Хьюстон, США)

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.



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific and practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

The aim of the journal is to inform the specialists in head and neck tumors about the latest achievements in this area, to emphasize the importance of an integrated and multidisciplinary approach to therapy, to unite different specialists (radiologists, neurosurgeons, chemotherapists, etc.), thus, assisting to improve treatment efficacy in patients with head and neck tumors.

EDITOR-IN-CHIEF

Podvyaznikov, Sergey O., MD, PhD, Professor, 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

1
VOL. 15
'25

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.
2025. Vol. 15. No. 1. 1–100.

© Design, layout PH "ABV-Press",
2025

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. Herten 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

*И.А. Горошинская, И.В. Каплиева, А.А. Бабасинов, Э.Е. Росторгуев, Ю.А. Петрова,
Л.К. Трепитаки, А.В. Снежко, С.Г. Власов*

Показатели фибринолитической системы в крови и ликворе больных с метастатическим поражением головного мозга. 12

П.А. Никифорович, Д.Г. Бельцевич, М.С. Берлович

Истмусэктомия в лечении опухолевых образований щитовидной железы: опыт Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии 20

Б.А. Новоселов, А.Д. Свириденко, В.В. Михайлов, Г.М. Колчанов

Применение свободного медиального икрожного перфорантного лоскута у онкологических пациентов для устранения дефектов полости рта 26

*Н.А. Дайхес, В.В. Виноградов, С.С. Решульский, М.Л. Исаева, Е.Б. Федорова, С.М. Кочиева,
Р.Р. Хабиев, К.В. Мищенко*

Возможности эндоларингеальной ультрасонографии в диагностике опухолевой патологии гортани 33

Е.В. Бородавина, А.Ю. Шуринов, В.В. Крылов

Прогрессирующий метастатический радиойодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы: актуальные вопросы лечения и динамического наблюдения. 40

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

А.М. Свирновская, М.В. Ратушный, А.П. Поляков

Илеоцекальный отдел кишечника как альтернативный пластический материал для восстановления пищеводной и голосовой функций у онкологических больных после ларингэктомии (обзор литературы) 47

М.В. Нерсесян, Х.Газаль, В.И. Попадюк

Анатомические варианты строения клиновидной пазухи и типы ее пневматизации 56

Л.Г. Кожанов, А.Л. Кожанов

Некоторые аспекты длительной эксплуатации отечественных голосовых протезов после ларингэктомии (обзор литературы и клинические наблюдения). 67

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова, Т.В. Кекеева, П.А. Исаев

Селперкатиниб в лечении медуллярного и радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы с RET-мутацией (обзор литературы) 74

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция экспертного совета по вопросам диагностики и терапии RET-положительного рака щитовидной железы 89

ЮБИЛЕЙ

Михаилу Алексеевичу КРОПОТОВУ – 60 лет! 95

ХРОНИКА 97

НЕКРОЛОГ

Памяти академика Михаила Ивановича ДАВЫДОВА 98

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva, A.A. Babasinov, E.E. Rostorguev, Yu.A. Petrova, L.K. Trepitaki, A.V. Snezhko, S.G. Vlasov

Indicators of the fibrinolytic system in the blood and cerebrospinal fluid of patients with metastatic brain lesions 12

P.A. Nikiforovich, D.G. Beltsevich, M.S. Berlovich

Place of isthmectomy in thyroid tumors management: experience of National Medical Research Center of Endocrinology 20

B.A. Novoselov, A.D. Sviridenko, V.V. Mikhailov, G.M. Kolchanov

Application of free perforator-based medial gastrocnemius flap in oncology patients for oral cavity defect reconstruction 26

N.A. Daikhes, V.V. Vinogradov, S.S. Reshulsky, M.L. Isaeva, E.B. Fedorova, S.M. Kochieva, R.R. Khabiev, K.V. Mishchenko

Possibilities of endolaryngeal ultrasonography in the diagnosis of laryngeal tumor pathology. 33

E.V. Borodavina, A. Yu. Shurinov, V.V. Krylov

Advanced metastatic radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: current treatment and dynamic surveillance issues 40

REVIEW REPORT

A.M. Svirnovskaya, M.V. Ratushniy, A.P. Polyakov

Ileocecal intestine as an alternative material for restoration of esophageal and vocal functions in cancer patients after laryngectomy (literature review) 47

M.V. Nersesyan, H. Ghazal, V.I. Popadyuk

Anatomical variations of the sphenoid sinus structure and types of its pneumatization 56

L.G. Kozhanov, A.L. Kozhanov

Some aspects of long-term use of domestic voice prostheses after laryngectomy (literature review and clinical observations) 67

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova, T.V. Kekeeva, P.A. Isaev

Selpercatinib in the treatment of medullary and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer with *RET* mutation (literature review) 74

RESOLUTION

Resolution of the Expert Council on the problems of diagnosis and therapy of RET-positive thyroid cancer 89

JUBILEE

Mikhail Aleksveevich KROPOTOV is 60 years old! 95

CHRONICLE 97

OBITUARY

In memory of Academician Mikhail Ivanovich DAVYDOV. 98

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>

Показатели фибринолитической системы в крови и ликворе больных с метастатическим поражением головного мозга

И.А. Горошинская, И.В. Каплиева, А.А. Бабасинов, Э.Е. Росторгуев, Ю.А. Петрова, Л.К. Трепитаки, А.В. Снежко, С.Г. Власов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Ирина Александровна Горошинская iagor17@mail.ru

Введение. Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) – наиболее распространенный тип внутримозговых вторичных новообразований у взрослых – характеризуется высокой летальностью и является основной причиной смерти почти 1/5 онкологических больных. Большую роль в инвазии злокачественных клеток играет фибринолитическая система, что показано при неоплазиях различной локализации.

Цель исследования – оценить уровень и активность основных компонентов системы активации плазминогена в крови и ликворе больных с МПГМ.

Материалы и методы. В плазме крови 38 пациентов обоего пола в возрасте $59,9 \pm 8,9$ года с морфологически верифицированным первичным патологическим очагом и установленным по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга интракраниальным метастатическим поражением без наличия дислокационного синдрома методом иммуноферментного анализа исследованы основные показатели функционирования фибринолитической системы. Определены содержание и активность тканевого активатора плазминогена (tPA), активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), ингибитора 1-го типа активаторов плазминогена (PAI-1) и уровень рецептора урокиназы (uPAR). Результаты сопоставлялись с данными 18 человек без онкологической патологии (группа доноров). Уровни и активности uPA и tPA, а также уровни ингибитора PAI-1 и uPAR были также оценены в ликворе 16 больных с МПГМ и 14 пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. В плазме крови больных с МПГМ наблюдалось увеличение в 2,1 раза активности tPA, что при снижении в 3,6 раза его уровня приводило к 10-кратному повышению их соотношения ($p \leq 0,0002$). Активность uPA не изменялась, а его содержание, как и содержание uPAR, активность и содержание ингибитора PAI-1 и tPA и uPA были понижены. В ликворе больных с МПГМ уровни компонентов урокиназной системы оказались меньше по сравнению с их уровнями в ликворе больных с доброкачественными опухолями головного мозга. При доброкачественных образованиях уровень ингибитора PAI-1 был в 3,5 раза выше, чем при МПГМ ($p = 0,0000$), в то время как различий в показателях tPA в ликворе не наблюдалось.

Заключение. В крови больных с МПГМ выявлена активация лишь tPA. Полученные результаты позволяют предположить, что у пациентов с МПГМ не наблюдается повышения функциональной активности урокиназной системы в крови и, по-видимому, в ликворе в отличие от пациентов с первичными злокачественными опухолями ряда локализаций.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, активаторы плазминогена тканевого типа, активаторы урокиназного типа, рецептор урокиназы, ингибитор активаторов плазминогена

Для цитирования: Горошинская И.А., Каплиева И.В., Бабасинов А.А. и др. Показатели фибринолитической системы в крови и ликворе больных с метастатическим поражением головного мозга. Опухоли головы и шеи 2025;15(1):12–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>

Indicators of the fibrinolytic system in the blood and cerebrospinal fluid of patients with metastatic brain lesions

I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva, A.A. Babasinov, E.E. Rostorguev, Yu.A. Petrova, L.K. Trepitaki, A.V. Snezhko, S.G. Vlasov
National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Contacts: Irina Aleksandrovna Goroshinskaya iagor17@mail.ru

Introduction. Brain metastases – the most common type of intracranial secondary neoplasms in adults – are characterized by high mortality and are the main cause of death in almost 1/5 of all oncological patients. For neoplasms of various locations, it was shown that fibrinolytic system plays a large role in malignant cell invasion.

Aim. To evaluate the level and activity of the main components of the plasminogen activation system in blood and cerebrospinal fluid (CSF) of patients with brain metastases.

Materials and methods. Using enzyme immunoassay, the main parameters of fibrinolytic system functioning were determined in plasma of 38 patients of both sexes aged 59.9 ± 8.9 years with morphologically verified primary pathological tumor and magnetic resonance imaging-confirmed intracranial metastatic lesions without dislocation syndrome. The level and activity of tissue-type plasminogen activator (tPA), urokinase-type plasminogen activator (uPA), plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and urokinase receptor (uPAR) were measured. The results were compared to data from 18 individuals without oncological pathology (donor group). The levels and activity of uPA and tPA, as well as PAI-1 inhibitor and uPAR were also evaluated in CSF of 16 patients with brain metastases and 14 patients with benign brain tumors. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 software.

Results. In plasma of patients with brain metastases, tPA activity was increased 2.1-fold while its level was decreased 3.6-fold which increased their ratio 10-fold ($p \leq 0.0002$). uPA activity did not change but its level, as well as uPAR level, activity and level of PAI-1 inhibitor and tPA and uPA were decreased. In CSF of patients with brain metastases, the levels of urokinase system components were lower compared to CSF of patients with benign brain tumors. For benign tumors, PAI-1 inhibitor level was 3.5 times higher than for brain metastases ($p = 0.0000$), while there were no differences in tPA parameters in CSF.

Conclusion. In blood of patients with brain metastases, only tPA activation was observed. The results allow to propose that in patients with brain metastases, functional activity of urokinase system is not elevated in blood and, supposedly, in CSF in contrast to patients with primary malignant tumors of some locations.

Keywords: brain metastases, tissue-type plasminogen activators, urokinase-type plasminogen activators, urokinase receptor, plasminogen activator inhibitor

For citation: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Babasinov A.A. et al. Indicators of the fibrinolytic system in the blood and cerebrospinal fluid of patients with metastatic brain lesions. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025; 15(1):12–9.* (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>

Введение

Метастатическое поражение головного мозга (МППГМ) является наиболее распространенным типом внутричерепных вторичных новообразований у взрослых, характеризующихся высокой летальностью с медианой выживаемости менее 1 года и служащих основной причиной смерти почти для 1/5 онкологических больных [1, 2]. По разным данным, МППГМ встречается у 20–40 % пациентов со злокачественными новообразованиями [3, 4]. Ежегодно эту патологию выявляют более чем у 100 тыс. человек. МППГМ характеризуется неблагоприятным прогнозом и приводит к неврологическим дефицитам, таким как судороги, паралич и снижение когнитивных способностей, которые ухудшают качество жизни пациентов и ограничивают возможности дальнейшего лечения [3]. В результате до 52 % больных с МППГМ умирают от неврологических осложнений [4].

При раке легкого, молочной железы, меланоме и почечно-клеточной карциноме приблизительно у 3/4 пациентов возникает МППГМ. Так, примерно у 25 % больных немелкоклеточным раком легкого на момент установления диагноза обнаруживают метастазы в головном мозге [5]. При этом множественные метастазы, как правило, встречаются в 41–47 % случаев. К примеру, около 1/3 больных немелкоклеточным

раком легкого IV стадии на момент установления диагноза имели ≥ 5 метастазов в головном мозге [6].

При поиске надеживающих методов диагностики и лечения больных с МППГМ необходимо принимать во внимание метаболические особенности патологии. Доказано участие компонентов фибринолитической системы (активаторов плазминогена, их ингибиторов и рецепторов) в процессах деструкции базальной мембраны, внеклеточного матрикса, инвазии злокачественных клеток, неоваскуляризации при многих локализациях неоплазии [7–10], однако глубокое изучение особенностей фибринолитической системы у больных с МППГМ не проводилось.

Цель исследования — оценка уровней и активности основных компонентов системы активации плазминогена в крови и ликворе больных с МППГМ.

Материалы и методы

В исследование включены 38 пациентов обоего пола в возрасте $59,9 \pm 8,9$ года с морфологически верифицированным первичным патологическим очагом (рак легкого, молочной железы, колоректальный рак, меланома) и установленным по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга интракраниальным метастатическим поражением без дислокационного синдрома.

Проведено исследование основных показателей фибринолитической системы в плазме крови и ликворе (у некоторых больных) до начала лечения (облучения, операции). В плазме крови с помощью иммуноферментного анализа оценивали уровни и активность тканевого активатора плазминогена (tPA), активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и уровень рецептора урокиназы (uPAR). Вычислены соотношения активности и содержания tPA ($tPA_{\text{акт.}}/tPA_{\text{сод.}}$) и uPA ($uPA_{\text{акт.}}/uPA_{\text{сод.}}$), их ингибитора ($PAI-1_{\text{акт.}}/PAI-1_{\text{сод.}}$), а также соотношения содержания uPAR к активности uPA ($uPAR_{\text{сод.}}/uPA_{\text{акт.}}$) и к содержанию uPA ($uPAR_{\text{сод.}}/uPA_{\text{сод.}}$).

Результаты сравнивали с данными исследования крови 18 человек без онкологической патологии (группа доноров), сопоставимых по возрасту с больными.

Уровни и активность uPA и tPA, а также уровни ингибитора PAI-1 и uPAR исследованы в ликворе 16 больных с МПГМ и 14 пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 с использованием *t*-теста Стьюдента для двух независимых выборок и непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Соответствие нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку во многих случаях распределение было близко к нормальному, данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), а также медианы и интерквартильного размаха с указанием значений нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, имеющими тенденцию к статистической значимости – при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты

Результаты оценки уровней и активности tPA и uPA представлены в табл. 1.

До лечения в крови всех больных с МПГМ наблюдалось более чем двукратное увеличение $tPA_{\text{акт.}}$ и снижение в среднем в 3,6 раза $tPA_{\text{сод.}}$ ($p = 0,0000$) относительно этих показателей у доноров, что привело к 10-кратному повышению их соотношения ($p = 0,0002$). В отличие от тканевого активатора $uPA_{\text{акт.}}$ в крови больных с МПГМ не была увеличена. Содержание uPA оказалось в 3 раза ниже, чем в плазме крови доноров ($p = 0,0000$), что привело к повышению соотношения его активности и содержания в 2,8 раза по сравнению с данным показателем в крови доноров ($p = 0,0000$).

Результаты исследования PAI-1, являющегося ингибитором как tPA, так и uPA, показали, что его активность и содержание в плазме крови больных с МПГМ в 2,4 и 2,2 раза соответственно были ниже, чем в крови доноров ($p = 0,0000$) при отсутствии значимого изменения соотношения $PAI-1_{\text{акт.}}/PAI-1_{\text{сод.}}$.

Содержание растворимой формы рецептора урокиназы (suPAR) до начала лечения было в среднем в 1,8 раза ниже у всех включенных в исследование пациентов с МПГМ по сравнению с этим показателем у доноров ($p = 0,000001$).

Поскольку uPA и uPAR часто рассматривают как единую урокиназную систему – uPAS [11, 12], выявлено их соотношение (suPAR/uPA). Соотношение $suPAR_{\text{сод.}}$ и $uPA_{\text{акт.}}$ в крови большинства больных с МПГМ оказалось в среднем в 1,6 раза ниже, чем у доноров ($p < 0,0007$), в то время как соотношение $suPAR_{\text{сод.}}$ и $uPA_{\text{сод.}}$ – в 1,6 раза выше, чем в крови доноров ($p = 0,0018$).

Результаты оценки основных показателей фибринолитической системы в ликворе 16 вошедших в исследование пациентов с МПГМ показали, что уровни компонентов урокиназной системы были ниже по сравнению с их уровнем в ликворе больных с доброкачественными опухолями головного мозга. Активность uPA оказалась статистически значимо меньше (в 2,1 раза) ($p = 0,0009$). Выраженная тенденция к снижению была характерна и для $uPA_{\text{сод.}}$ ($p = 0,052$). При этом более высокий по сравнению с пациентами с доброкачественными опухолями уровень uPA выявлен только в ликворе 3 больных с МПГМ, его средний уровень у остальных 13 пациентов оказался в 2,1 раза ниже, чем у пациентов с доброкачественными новообразованиями ($p = 0,0024$). Однонаправленность различий в активности и содержании uPA обусловила отсутствие изменений их соотношения. Менее выраженными были различия в $uPAR_{\text{сод.}}$: при доброкачественных опухолях это соотношение оказалось в 1,4 раза выше ($p = 0,0441$), чем при МПГМ. Наиболее значимые различия наблюдались в уровне ингибитора PAI-1, который в ликворе больных с метастазами был почти в 3,5 раза ниже по сравнению с его содержанием при доброкачественных опухолях ($p = 0,00003$). При этом снижение уровня ингибитора PAI-1 не оказывало влияния на другой компонент системы активации плазминогена – тканевой активатор tPA. Активность и содержание tPA в ликворе больных с МПГМ и доброкачественными опухолями были одинаковыми (табл. 2).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о выраженной активации tPA в плазме крови больных с МПГМ, на что указывает более чем 10-кратное увеличение соотношения его активности и содержания, обусловленное статистически значимым повышением активности этого белка, несмотря на снижение плазменной концентрации.

Повышение уровня tPA в крови отмечено при злокачественных опухолях разных локализаций: раке эндометрия [13, 14], поджелудочной железы, меланоме, нейробластоме [15]. Уровень этого белка в плазме крови при раке яичников предложен в качестве

Таблица 1. Показатели фибринолитической системы в плазме крови больных с метастатическим поражением головного мозга и доноров, $M \pm m$; $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ **Table 1. Fibrinolytic system indices in blood plasma of patients with metastatic brain lesions and donors, $M \pm m$; $Me [Q_{25}; Q_{75}]$**

Показатель Parameter	Доноры ($n = 18$) Donors ($n = 18$)	Больные с метастатическим поражением головного мозга ($n = 38$) Patients with metastatic brain lesions ($n = 38$)
tPA _{акт.} , Ед/мл tPA _{акт.} , U/ml	0,130 ± 0,014 0,115 [0,094; 0,168]	0,271 ± 0,015 0,280 [0,190; 0,340] $p_d = 0,000000$
tPA _{сод.} , нг/мл tPA _{сод.} , ng/ml	11,547 ± 0,529 11,75 [9,80; 12,96]	3,189 ± 0,321 2,930 [1,835; 3,970] $p_d = 0,000000$
Соотношение tPA _{акт.} /tPA _{сод.} Ratio tPA _{акт.} /tPA _{сод.}	0,0120 ± 0,0017 0,0109 [0,0068; 0,0138]	0,1259 ± 0,0193 0,0955 [0,0567; 0,1348] $p_d = 0,000228$
uPA _{акт.} , Ед/мл uPA _{акт.} , U/ml	0,0502 ± 0,0034 0,0491 [0,040; 0,059]	0,0467 ± 0,0025 0,048 [0,036; 0,058]
uPA _{сод.} , нг/мл uPA _{сод.} , ng/ml	2,499 ± 0,215 2,415 [1,70; 2,80]	0,824 ± 0,051 0,720 [0,64; 0,95] $p_d = 0,000000$
Соотношение uPA _{акт.} /uPA _{сод.} Ratio uPA _{акт.} /uPA _{сод.}	0,0214 ± 0,0017 0,0203 [0,0163; 0,0247]	0,0607 ± 0,0036 0,0585 [0,047; 0,0806] $p_d = 0,000000$
suPAR _{сод.} , нг/мл suPAR _{сод.} , ng/ml	2,646 ± 0,169 2,417 [2,098; 3,035]	1,462 ± 0,124 1,244 [1,055; 1,679] $p_d = 0,000001$
Соотношение suPAR _{сод.} /uPA _{акт.} Ratio suPAR _{сод.} /uPA _{акт.}	54,75 ± 4,49 49,63 [43,02; 68,82]	34,09 ± 3,31 29,17 [19,62; 37,11] $p_d = 0,000664$
Соотношение suPAR _{сод.} /uPA _{сод.} Ratio suPAR _{сод.} /uPA _{сод.}	1,119 ± 0,084 1,089 [0,941; 1,385]	1,825 ± 0,142 1,686 [1,319; 1,965] $p_d = 0,001806$
PAI-1 _{акт.} , Ед/мл PAI-1 _{акт.} , U/ml	5,813 ± 0,324 5,77 [4,79; 6,75]	2,406 ± 0,274 2,010 [1,455; 2,765] $p_d = 0,000000$
PAI-1 _{сод.} , нг/мл PAI-1 _{сод.} , ng/ml	72,27 ± 8,37 75,60 [48,50; 105,00]	33,35 ± 3,16 27,65 [18,85; 48,55] $p_d = 0,000002$
Соотношение PAI-1 _{акт.} /PAI-1 _{сод.} Ratio PAI-1 _{акт.} /PAI-1 _{сод.}	0,0946 ± 0,0099 0,0775 [0,0653; 0,1054]	0,0842 ± 0,0100 0,0720 [0,0407; 0,1044]

Примечание. p_d – различия статистически значимы; $M \pm m$ – среднее значение ± стандартная ошибка среднего; Me – медиана; Q_{25} – 25-й квартиль; Q_{75} – 75-й квартиль; tPA_{акт.} – активность тканевого активатора плазминогена; tPA_{сод.} – содержание тканевого активатора плазминогена; uPA_{акт.} – активность активатора плазминогена урокиназного типа; uPA_{сод.} – содержание активатора плазминогена урокиназного типа; suPAR_{сод.} – содержание растворимого рецептора урокиназы; PAI-1_{акт.} – активность ингибитора активаторов плазминогена 1-го типа; PAI-1_{сод.} – содержание ингибитора 1-го типа.
Note. p_d – differences are statistically significant; $M \pm m$ – mean ± standard error of mean; Me – median; Q_{25} – 25th quartile; Q_{75} – 75th quartile; tPA_{акт.} – activity of tissue-type plasminogen activator; tPA_{сод.} – level of tissue-type plasminogen activator; uPA_{акт.} – activity of urokinase-type plasminogen activator; uPA_{сод.} – level of urokinase-type plasminogen activator; suPAR_{сод.} – level of soluble urokinase receptor; PAI-1_{акт.} – activity of plasminogen activator inhibitor type I; PAI-1_{сод.} – level of plasminogen activator inhibitor type I.

Таблица 2. Показатели фибринолитической системы в ликворе пациентов с метастатическим поражением и доброкачественными опухолями головного мозга, $M \pm m$, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ **Table 2.** Fibrinolytic system indices in cerebrospinal fluid of patients with metastatic lesions and benign brain tumors, $M \pm m$; $Me [Q_{25}; Q_{75}]$

Показатель Parameter	Пациенты с доброкачественными опухолями головного мозга ($n = 14$) Benign brain tumors ($n = 14$)	Пациенты с метастатическим поражением головного мозга ($n = 16$) Metastatic brain lesions ($n = 16$)
$uPA_{акт.}$, Ед/мл $uPA_{акт.}$, U/ml	$0,0159 \pm 0,0022$ $0,013 [0,011; 0,0159]$	$0,0076 \pm 0,0008$ $0,0077 [0,0054; 0,0093]$ $p = 0,000900$
$uPA_{сол.}$, нг/мл $uPA_{сол.}$, ng/ml	$0,684 \pm 0,094$ $0,676 [0,35; 0,95]$	$0,441 \pm 0,077 (n = 16)$ $0,342 [0,202; 0,595]$ $p = 0,052391$ $0,322 \pm 0,047 (n = 13)$ $0,322 [0,194; 0,350]$ $p = 0,002426$
Соотношение $uPA_{акт.}/uPA_{сол.}$ Ratio $uPA_{акт.}/uPA_{сол.}$	$0,0265 \pm 0,0028$ $0,0262 [0,0183; 0,0305]$	$0,0348 \pm 0,0077 (n = 16)$ $0,0319 [0,0089; 0,0463]$ $0,0365 \pm 0,0086 (n = 13)$ $0,0323 [0,0212; 0,0456]$
$suPAR_{сол.}$, нг/мл $suPAR_{сол.}$, ng/ml	$0,751 \pm 0,094$ $0,756 [0,471; 0,867]$	$0,525 \pm 0,057$ $0,490 [0,412; 0,590]$ $p = 0,044126$
$PAI-1_{сол.}$, нг/мл $PAI-1_{сол.}$, ng/ml	$4,600 \pm 0,702$ $4,100 [2,600; 5,700]$	$1,331 \pm 0,064$ $1,350 [1,250; 1,450]$ $p = 0,000030$
$tPA_{акт.}$, Ед/мл $tPA_{акт.}$, U/ml	$0,122 \pm 0,008$ $0,122 [0,110; 0,140]$	$0,133 \pm 0,008$ $0,134 [0,100; 0,150]$
$tPA_{сол.}$, нг/мл $tPA_{сол.}$, ng/ml	$0,217 \pm 0,035$ $0,217 [0,110; 0,270]$	$0,217 \pm 0,027$ $0,220 [0,110; 0,315]$

Примечание. p – различия статистически значимы; $M \pm m$ – среднее значение \pm стандартная ошибка среднего; Me – медиана; Q_{25} – 25-й квартиль; Q_{75} – 75-й квартиль; $tPA_{акт.}$ – активность тканевого активатора плазминогена; $tPA_{сол.}$ – содержание тканевого активатора плазминогена; $uPA_{акт.}$ – активность активатора плазминогена урокиназного типа; $uPA_{сол.}$ – содержание активатора плазминогена урокиназного типа; $suPAR_{сол.}$ – содержание растворимого рецептора урокиназы; $PAI-1_{акт.}$ – активность плазминогена 1-го типа; $PAI-1_{сол.}$ – содержание плазминогена 1-го типа.

Note. p – differences are statistically significant; $M \pm m$ – mean \pm standard error of mean; Me – median; Q_{25} – 25th quartile; Q_{75} – 75th quartile; $tPA_{акт.}$ – activity of tissue-type plasminogen activator; $tPA_{сол.}$ – level of tissue-type plasminogen activator; $uPA_{акт.}$ – activity of urokinase-type plasminogen activator; $uPA_{сол.}$ – level of urokinase-type plasminogen activator; $suPAR_{сол.}$ – level of soluble urokinase receptor; $PAI-1_{акт.}$ – activity of plasminogen activator inhibitor type 1; $PAI-1_{сол.}$ – level of plasminogen activator inhibitor type 1.

маркера выживаемости больных. По данным J. Teliga-Czajkowska и соавт., у пациенток с $tPA > 6,5$ мг/л в начале химиотерапии вероятность 5-летней выживаемости составила 34 %, у пациенток с $tPA < 6,5$ – 72,7 % ($p < 0,006$) [16]. Показано, что дефицит плазминогена из-за низкого содержания активаторов tPA и uPA ограничивает рост опухоли кожи у мышей, что обусловлено тромбозом и потерей проходимости сосудистой сети опухоли, приводящими к ее некрозу [17]. В то же время предполагается, что при раке молочной железы высокое $tPA_{сол.}$ или более низкая $PAI-1_{акт.}$ способствуют усилению процесса фибринолиза и лучшему прогнозу [18]. Таким образом, выявленное повышение $tPA_{акт.}$ в плазме крови больных с МПГМ согласуется с данными литературы о роли этого активатора в развитии злокачественного процесса,

хотя в последние годы больше внимания уделяют исследованию uPA .

Согласно данным литературы в большинстве случаев при первичных опухолях различной локализации наблюдается повышение уровней компонентов урокиназной системы – uPA и $uPAR$. Так, при аденокарциноме желудка и толстой кишки без отдаленных метастазов установлено в среднем трехкратное повышение $uPA_{сол.}$ в сыворотке крови пациентов обоего пола. У женщин наблюдалось увеличение в 1,5 раза уровня $uPAR$ в сыворотке, что сопровождалось значительно более высокой экспрессией uPA и $uPAR$ в ткани опухоли по сравнению с нормальной тканью [11]. Повышение $uPA_{сол.}$ и $uPAR_{сол.}$ в опухолевой ткани и сыворотке крови описано во многих исследованиях при различных типах рака, включая рак молочной, поджелудочной

желез, толстой кишки, желудка, кожи и яичников, в то время как в нормальных и здоровых тканях, в том числе в тканях, прилегающих к опухоли, экспрессия этих белков отсутствует или характеризуется низким уровнем. При этом повышенная экспрессия uPA, uPAR или одновременно обоих белков тесно связана с худшими клинико-патологическими показателями и неблагоприятным прогнозом у пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы [12].

В отличие от этого, согласно результатам наших исследований, у больных с МПГМ наблюдается более низкое uPAR_{сод.} в крови по сравнению со здоровыми донорами при одинаковом uPA_{сод.} В норме активация урокиназной системы, осуществляющей превращение плазминогена в плазмин (протеазу широкой субстратной специфичности), необходима для заживления ран и регенерации тканей. Она участвует в процессах воспаления, протеолитической активации ряда факторов роста и цитокинов, задепонированных во внеклеточном матриксе [7, 11]. Поэтому снижение uPAR_{сод.} приводит к нарушению соотношения компонентов урокиназной системы, можно рассматривать в качестве фактора, ухудшающего состояние больных. Результаты рандомизированного проспективного исследования продемонстрировали, что при раке молочной железы без поражения лимфатических узлов у женщин с низкими уровнями uPA и ингибитора PAI-1 хороший результат достигается даже без адьювантной химиотерапии, а высокая концентрация этих биомаркеров является одним из наиболее информативных прогностических критериев, используемых для выявления пациенток, которым показана химиотерапия [19].

Согласно полученным нами данным при МПГМ в ликворе все показатели, характеризующие функционирование системы урокиназного активатора плазминогена, статистически значимо ниже, чем при доброкачественных опухолях головного мозга. Так, у большинства пациентов с МПГМ uPA_{акт.} и uPA_{сод.} оказались более чем в 2 раза меньше, чем у пациентов с доброкачественными новообразованиями головного мозга, что со-

провождалось снижением в несколько раз ингибитора PAI-1_{сод.} и меньшим uPAR_{сод.} Следует отметить, что при доброкачественных опухолях других локализаций наблюдается снижение uPAR_{сод.} в плазме крови (т.е. suPAR). Так, недавно установлено уменьшение его содержания в 1,7–1,8 раза при лейомиомах матки у женщин всех возрастных групп [20], в то время как при раке тела матки статистически значимое снижение suPAR_{сод.} в 1,7 раза отмечено только у больных репродуктивного возраста [21].

По данным А. Azam и соавт., повышенная экспрессия uPAR в ткани опухоли значимо коррелирует с более низкими показателями выживаемости пациентов с глиомой [22]. В целом низкий уровень suPAR в крови является положительным прогностическим фактором при любом патологическом состоянии человека, в то время как высокие концентрации этого белка служат показателями большей смертности и у пациентов с различными заболеваниями, и у здоровых людей [23].

Заключение

В плазме крови больных с МПГМ выявлены более чем двукратное повышение tPA_{акт.} и отсутствие изменения активности uPA_{акт.} при снижении содержания обоих типов активаторов, а также PAI-1_{акт.} и PAI-1_{сод.} и suPAR_{сод.} В ликворе все показатели, связанные с функционированием урокиназной системы, были ниже, чем при доброкачественных опухолях при отсутствии различий в активности и содержании tPA. Полученные данные позволяют предположить, что для больных с МПГМ не характерно повышение функциональной активности урокиназной системы в крови, а также, по-видимому, и в ликворе, в отличие от больных с первичным злокачественным ростом ряда локализаций. Интерес представляет исследование динамики показателей системы факторов, участвующих в активации плазминогена, при разных вариантах радиохирургического лечения больных с МПГМ, сравнительный анализ которых будет представлен в следующих работах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tyagi A., Wu S.Y., Watabe K. Metabolism in the progression and metastasis of brain tumors. *Cancer Lett* 2022;539:215713. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215713
2. Aizer A.A., Lamba N., Ahluwalia M.S. et al. Brain metastases: a Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol* 2022;24(10):1613–46. DOI: 10.1093/neuonc/noac118
3. Sacks P., Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurg Clin N Am* 2020;31(4):481–8. DOI: 10.1016/j.nec.2020.06.001
4. Christ S.M., Thiel G.W., Heesen P. et al. Influence of brain metastases on the classification, treatment, and outcome of patients with extracranial oligometastasis: a single-center cross-sectional analysis. *Radiat Oncol* 2024;19(1):148. DOI: 10.1186/s13014-024-02542-2
5. Puşcaşu A., Moinard-Butot F., Nannini S. et al. Brain metastases as inaugural sign of non-small cell lung carcinoma: Case series and review of literature. *Cancers (Basel)* 2024;16(17):3105. DOI: 10.3390/cancers16173105
6. Swart E.M., Noordhof A.L., Damhuis R.A.M. et al. Survival of patients with KRAS G12C mutated stage IV non-small cell lung cancer with and without brain metastases treated with immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer* 2023;182:107290. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107290

7. Mahmood N., Mihalciou C., Rabbani S.A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front Oncol* 2018;8:24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024
8. Madunić J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: An overview of its prognostic and predictive role. *Thromb Haemost* 2018;118(12):2020–36. DOI: 10.1055/s-0038-1675399
9. Bharadwaj A.G., Holloway R.W., Miller V.A., Waisman D.M. Plasmin and plasminogen system in the tumor microenvironment: Implications for cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1838. DOI: 10.3390/cancers13081838
10. Alfieri M., Meo L., Ragno P. Posttranscriptional regulation of the plasminogen activation system by non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24(2):962. DOI: 10.3390/ijms24020962
11. Климович П.С., Рубина К.А., Миронов Н.А. и др. Предварительная оценка возможности использования урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR как универсальных диагностических критериев у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки. *Современная онкология* 2021;23(4):674–9. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201246
12. Klimovich P.S., Rubina K.A., Mironov N.A. et al. Preliminary assessment of the possibility of using urokinase uPA and urokinase receptor uPAR as universal diagnostic criteria in patients with gastric and colon adenocarcinoma. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2021;23(4):674–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201246
13. Kumar A.A., Buckley B.J., Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in pancreatic cancer: Prospective diagnostic and therapeutic targets. *Biomolecules* 2022;12(2):152. DOI: 10.3390/biom12020152
14. Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Черярина Н.Д. Состояние тканевой фибринолитической системы при опухолях женской репродуктивной системы. *Достижения современных естественных наук* 2014;4:46–8. Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Cheryarina N.D. The state of the tissue fibrinolytic system in tumors of the female reproductive system. *Dostizheniya sovremennyh estestvennyh nauk = Achievements of Modern Natural Sciences* 2014;4:46–8. (In Russ.).
15. Abbink K., Zusterzeel P.L.M., Geurts-Moespot A. et al. Prognostic significance of VEGF and components of the plasminogen activator system in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(7):1725–35. DOI: 10.1007/s00432-020-03225-7
16. Diaz V.M., Hurtado M., Thomson T.M. et al. Specific interaction of tissue-type plasminogen activator (t-PA) with annexin II on the membrane of pancreatic cancer cells activates plasminogen and promotes invasion *in vitro*. *Gut* 2004;53(7):993–1000. DOI: 10.1136/gut.2003.026831
17. Teliga-Czajkowska J., Sienko J., Jalinik K. et al. Prognostic value of tissue plasminogen activator (tPA) in patients with epithelial ovarian cancer undergoing chemotherapy. *Ginekol Pol* 2019;90(5):235–41. DOI: 10.5603/GPa.2019.0043
18. Hald A., Eickhardt H., Maerkedahl R.B. et al. Plasmin-driven fibrinolysis facilitates skin tumor growth in a gender-dependent manner. *FASEB J* 2012;26(11):4445–57. DOI: 10.1096/fj.12-208025
19. Wrzeszcz K., Słomka A., Zarychta E. et al. Tissue plasminogen activator as a possible indicator of breast cancer relapse: a preliminary, prospective study. *J Clin Med* 2022;11(9):2398. DOI: 10.3390/jcm11092398
20. Duffy M.J., McGowan P.M., Harbeck N. et al. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-I studies. *Breast Cancer Res* 2014;16(4):428. DOI: 10.1186/s13058-014-0428-4
21. Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М. и др. Возрастные особенности фибринолитической системы крови у женщин с лейомиомами матки. *Современные проблемы науки и образования* 2024;3:1. DOI: 10.17513/spno.33364
22. Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiyants E.M. et al. Age-related characteristics of the blood fibrinolytic system in women with uterine fibroid. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2024;3:1. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.33364
23. Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М. и др. Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы крови при раке тела матки. *Сибирский научный медицинский журнал* 2024;44(4):105–12. Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiyants E.M. et al. Age-related characteristics of the content and activity of certain components of the blood fibrinolytic system in cases of uterine cancer. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2024;44(4):105–12. (In Russ.). DOI: 10.18699/SSMJ2024041
24. Azam A., Kurbegovic S., Carlsen EA. et al. Prospective phase II trial of [68Ga]Ga-NOTA-AE105 uPAR-PET/MRI in patients with primary gliomas: Prognostic value and implications for uPAR-targeted radionuclide therapy. *EJNMMI Res* 2024;14(1):100. DOI: 10.1186/s13550-024-01164-9
25. Ismail A., Hayek S.S. Role of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2023;25(12):1797–810. DOI: 10.1007/s11886-023-01991-7

Вклад авторов

И.А. Горошинская: анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.В. Каплиева: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
А.А. Бабасинов: сбор материала, анализ клинических данных больных;
Э.Е. Росторгуев: диагностика, лечение больных, научное редактирование;
Ю.А. Петрова, Л.К. Трещитак: подготовка проб, проведение иммуноферментного анализа основных компонентов фибринолитической системы в крови и ликворе больных, составление рядов полученных данных;
А.В. Снежко: научное редактирование, консультирование больных;
С.Г. Власов: анализ клинических характеристик течения заболевания.

Authors' contributions

I.A. Goroshinskaya: analysis and interpretation of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;
I.V. Kaplieva: development of the research concept and design, editing;
A.A. Babasinov: collection of material, analysis of clinical data of patients;
E.E. Rostorguev: diagnosis, treatment of patients, scientific editing;
Yu.A. Petrova, L.K. Trpitiaki: sample preparation, enzyme immunoassay of the main components of the fibrinolytic system in the blood and cerebrospinal fluid of patients, compilation of series of obtained data;
A.V. Snezhko: scientific editing, patient counseling;
S.G. Vlasov: analysis of the clinical characteristics of the course of the disease.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Горошинская / I.A. Goroshinskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Ю.А. Петрова / Yu.A. Petrova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Л.К. Трепитаки / L.K. Tripitaki: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

А.В. Снежко / A.V. Snezhko: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

С.Г. Власов / S.G. Vlasov: <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>

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

Протокол исследования одобрен советом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (протокол № 27 от 09.09.2022).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 27 dated 09.09.2022).

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

Статья поступила: 23.01.2025. **Принята к публикации:** 24.02.2025. **Опубликована онлайн:** 25.03.2025.

Article submitted: 23.01.2025. **Accepted for publication:** 24.02.2025. **Published online:** 25.03.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-20-25>

Истмусэктомия в лечении опухолевых образований щитовидной железы: опыт Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии

П.А. Никифорович, Д.Г. Бельцевич, М.С. Берлович

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

Контакты: Мария Сергеевна Берлович berlovichmaria@gmail.com

Введение. С учетом относительно благоприятного прогноза при высокодифференцированном раке щитовидной железы и совершенствования диагностики этого заболевания на первый план выходит оценка качества жизни пациентов и риска развития хирургических осложнений. Недостаток исследований и рекомендаций относительно объема резекции щитовидной железы у пациентов с опухолями, ограниченными ее перешейком, не позволяет определить, какой объем операции является оптимальным, особенно для больных группы низкого риска развития рецидива.

Цель исследования – определить достоинства и недостатки истмусэктомии как метода лечения узловой патологии щитовидной железы при подозрении на наличие онкологического процесса, а также показания к проведению такого хирургического вмешательства и ограничения его применения на основании опыта Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии и имеющихся на сегодняшний день научных данных.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента с узловым образованием в области перешейка щитовидной железы, которым выполнена истмусэктомия, послеоперационный периодом наблюдения за которыми составил 6 мес и более.

Результаты. На дооперационном этапе подозрение на рак щитовидной железы возникло в 19 (56,3 %) случаях; все больные отнесены к группе низкого риска развития рецидива. По данным морфологического исследования, диагноз «рак щитовидной железы» подтвердился у 22 пациентов; у всех было заболевание I стадии. Согласно динамической стратификации риска Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) 21 (95,5 %) пациент с верифицированным раком щитовидной железы отнесен к группе низкого риска возникновения рецидива, 1 (4,5 %) – к группе высокого риска возникновения рецидива по причине наличия сосудистой инвазии и агрессивного морфологического подтипа опухоли (больному выполнена окончательная тиреоидэктомия). За весь период наблюдения не зафиксировано случаев развития рецидива, что свидетельствует о высоком качестве предоперационного обследования при отборе пациентов для проведения истмусэктомии и эффективности выполненного хирургического вмешательства.

Заключение. Результаты исследования позволяют рассматривать истмусэктомию как безопасный и эффективный метод хирургического лечения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы, локализованными в ее перешейке. Для полноценного анализа эффективности этого метода необходимы дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения.

Ключевые слова: истмусэктомия, удаление перешейка щитовидной железы, опухоль щитовидной железы, высокодифференцированный рак щитовидной железы

Для цитирования: Никифорович П.А., Бельцевич Д.Г., Берлович М.С. Истмусэктомия в лечении опухолевых образований щитовидной железы: опыт Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии. Опухоли головы и шеи 2025;15(1):20–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-20-25>

Place of isthmusectomy in thyroid tumors management: experience of National Medical Research Center of Endocrinology

P.A. Nikiforovich, D.G. Beltsevich, M.S. Berlovich

National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117292, Russia

Contacts: Maria Sergeevna Berlovich berlovichmaria@gmail.com

Introduction. Given the relatively favorable prognosis in highly differentiated thyroid cancer and improvement in diagnosis of the disease, an assessment of patients' life quality and risk of developing surgical complications comes to the fore. The lack of studies and recommendations regarding the volume of thyroid resection in patients with tumors limited by its isthmus does not allow determining what the surgery volume is optimal, especially for patients at low risk of relapse.

Aim. To determine the advantages and disadvantages of isthmusectomy as a method of treating nodular pathology of the thyroid gland with suspected cancer, as well as indications for such surgery and its limitation on the basis of experience of the National Medical Research Center for Endocrinology and the scientific data available to date.

Materials and methods. The study included 32 patients with nodal formation in the thyroid gland isthmus, who underwent isthmusectomy; the postoperative follow-up period for them was 6 months or more.

Results. In the preoperative phase, thyroid cancer was suspected in 19 (56.3 %) cases; all patients were classified as a low risk of relapse. According to a morphological study, the diagnosis of thyroid cancer was confirmed in 22 patients; all of them had the stage I disease. According to the dynamic risk stratification of the American Thyroid Association (ATA), 21 (95.5 %) patients with verified thyroid cancer were assigned to the low risk of recurrence, 1 (4.5 %) to the high risk of recurrence due to presence of vascular invasion and aggressive morphological tumor subtype (the patient underwent a final thyroidectomy). Over the entire observation period, no cases of recurrence were recorded, that indicates a high quality of preoperative examination when selecting patients for isthmusectomy and the effectiveness of the surgical intervention.

Conclusion. The results of the study allow us to consider isthmusectomy as a safe and effective method of surgical treatment of patients with nodal formations of the thyroid gland localized in its isthmus. Further studies with a longer follow-up period are needed to fully analyze effectiveness of this method.

Keywords: isthmectomy, removal of the thyroid isthmus, thyroid tumor, well-differentiated thyroid cancer

For citation: Nikiforovich P.A., Beltsevich D.G., Berlovich M.S. Place of isthmusectomy in thyroid tumors management: experience of National Medical Research Center of Endocrinology. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(1):20–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-20-25>

Введение

Совершенствование методов визуализации и их доступность, а также применение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) значительно улучшили диагностику высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) [1, 2]. Чаще всего регистрируют случаи папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы (РЩЖ) [3]. В последние годы наблюдается увеличение показателей 5-летней выживаемости среди пациентов с ВДРЩЖ до 98,5 %, вместе с тем меняются подходы к лечению этого заболевания [4].

В 2025 г. вступили в силу новые клинические рекомендации по диагностике и лечению ВДРЩЖ, согласно которым предполагается возможность наблюдения за злокачественными новообразованиями щитовидной железы (ЩЖ) размером 1 см [5]. Однако недавно полученные данные показали, что у 54 % пациентов наблюдается низкий риск возникновения рецидива РЩЖ (вероятность рецидива составляет <5 %), у 38 % – умеренный (вероятность рецидива – 10–20 %), у 5 % – высокий (вероятность рецидива – 20–40 %). С учетом относительно благоприятного прогноза ВДРЩЖ на первый план выходит оценка качества жизни больных и риска развития хирургических осложнений [4].

В большинстве случаев опухоли ЩЖ возникают в ее долях; в перешейке узловые образования выявляют

только в 3–9 % случаев [6]. Соотношение встречаемости опухолей, локализованных в перешейке ЩЖ, у женщин и мужчин составляет 3:1 [7]. На сегодняшний день не существует четких рекомендаций относительно объема резекции ЩЖ у пациентов с опухолями, ограниченными ее перешейком. Рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие эффективность истмусэктомии по сравнению с тиреоидэктомией, не проводились. Недостаток исследований не позволяет определить, какой объем операции является оптимальным, особенно для пациентов группы низкого риска развития рецидива. Выбор между истмусэктомией и тиреоидэктомией на данный момент зависит от личного опыта врача, клинических рекомендаций по лечению ВДРЩЖ и отчасти пожеланий больного. Некоторые авторы считают рак, локализованный в перешейке ЩЖ, более агрессивным, ссылаясь на мультифокальность, высокую частоту экстращитовидного распространения, инвазии в капсулу железы, метастазирование в региональные лимфатические узлы (ЛУ) [8–12] и инвазии в соседние ткани, такие как трахея и мышцы шеи [13]. Предполагается, что это связано с особенностями расположения, кровоснабжения и лимфооттока, однако точный патофизиологический механизм, объясняющий и доказывающий более агрессивное течение такого ВДРЩЖ остается неясным и требует дальнейшего изучения [14].

Согласно результатам систематического обзора, опубликованного в 2024 г., истмусэктомия как хирургический метод удаления опухолей, ограниченных перешейком ЩЖ, представляет собой потенциально безопасную и эффективную стратегию лечения ВДРЩЖ. Сообщается, что по сравнению с тиреоидэктомией истмусэктомия приводит к меньшему количеству послеоперационных осложнений при сопоставимых показателях выживаемости. Предлагаемые преимущества данного метода включают значительно меньший риск повреждения возвратного гортанного нерва, околотовидных желез и сохранение паренхимы ЩЖ [15].

В статье представлен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, которым в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии проведена истмусэктомия по поводу новообразований ЩЖ, ограниченных ее перешейком.

Цель исследования – проанализировать достоинства и недостатки истмусэктомии как метода лечения узловой патологии ЩЖ с подозрением на онкологический процесс, определить показания к его применению и ограничения на основании нашего опыта и имеющихся на сегодняшний день научных данных.

Материалы и методы

В Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии проведен ретроспективный анализ историй болезни 32 пациентов, с 2022 по 2024 г. получивших хирургическое лечение в объеме истмусэктомии по поводу узлового образования в области перешейка ЩЖ.

Критерии включения в исследование:

- наличие узлового образования в перешейке ЩЖ (Bethesda IV–VI);
- отсутствие метастатического поражения регионарных ЛУ по данным предоперационного обследования (сN0);
- перенесенная резекция перешейка ЩЖ;
- наличие морфологического исследования, подтверждающего диагноз;
- период наблюдения ≥ 6 мес.

Зафиксированы клиничко-демографические параметры пациентов (возраст на время операции, пол) и клиничко-патологические особенности опухолей, включая размеры и другие характеристики образований по данным предоперационного ультразвукового исследования (УЗИ), ТАБ и морфологического исследования послеоперационного материала. При подтвержденном онкологическом процессе на дооперационном этапе или по результатам морфологического исследования послеоперационного материала выполняли стадирование по системе Американского объединенного комитета по раку (American Joint Commission on Cancer, AJCC) (8-е изд.) и дооперационную и послеоперационную стратификацию риска возникновения рециди-

ва. Молекулярно-генетические исследования не проводились.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 47,5 года (36–58 лет). Младше 55 лет были 25 (78,1 %) больных, старше 55 лет – 7 (21,9 %). В исследование вошли 5 (15,6 %) мужчин и 27 (84,4 %) женщин. Средний размер опухоли в наибольшем измерении составил 15 (6–32) мм: в 4 (12,5 %) случаях – < 1 см, в 28 (87,5 %) – ≥ 1 см. У 31 пациента выявлен 1 узел, ограниченный перешейком ЩЖ, у 1 – 2 узла (локализованы в перешейке ЩЖ). Многоузловой зоб диагностирован у 14 (43,8 %) больных. Для определения вероятности злокачественности опухоли ЩЖ и определения показаний к ТАБ всем пациентам проведено УЗИ с оценкой узла по European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS). По результатам ТАБ у 11 (34,4 %) больных выявлена злокачественная опухоль ЩЖ (Bethesda VI), у 8 (25,0 %) – подозрение на злокачественный процесс (Bethesda V), у 13 (40,6 %) – фолликулярная неоплазия (Bethesda IV) (табл. 1).

На дооперационном этапе у 19 (56,3 %) пациентов клиничко-установлен диагноз РЩЖ: у 8 (25 %) – сT1aN0M0, у 9 (28,1 %) – сT1bN0M0 и у 2 (6,3 %) – сT2N0M0. Все больные отнесены к группе низкого риска развития рецидива заболевания. По данным морфологического исследования РЩЖ подтвержден у 22 пациентов (у всех выявлено заболевание I стадии). Опухоль T1a наблюдалась у 11 (50,0 %) больных, T1b – у 9 (40,9 %), T2 – у 2 (9,1 %). По данным гистологического исследования у 2 (9,1 %) пациентов выявлены метастазы в прилежащие ЛУ (N1a) в максимальном измерении размером $< 0,3$ см – < 5 пораженных ЛУ (низкий риск рецидива). У 1 (4,5 %) больного зарегистрирована сосудистая инвазия, подтвержденная результатами иммуногистохимического исследования на срезах с парафинового блока с использованием антитела CD31. Ни у одного пациента не выявлено отдаленных метастазов (M0). Согласно динамической стратификации риска Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) у 21 (95,5 %) пациента с подтвержденным РЩЖ наблюдался низкий риск возникновения рецидива, 1 (4,5 %) – высокий риск (табл. 2).

Папиллярный РЩЖ подтвержден морфологически у 21 (95,4 %) пациента, у 16 из которых был классический подтип, у 3 – инфильтративный фолликулярный подтип, у 1 – высококлеточный подтип, у 1 пациента – Уртин-подобный подтип. Дифференцированный РЩЖ высокой степени злокачественности диагностирован у 1 (4,5 %) больного. Фолликулярная аденома выявлена у 6 пациентов, онкоцитарная аденома – у 3 пациентов, неинвазивное фолликулярное новообразование ЩЖ с папиллярно-подобными особенностями ядра

Таблица 1. Характеристика пациентов с узловым образованием в области перешейка щитовидной железы (n = 32)**Table 1.** Clinical characteristics of patients with thyroid nodules located in the isthmus of thyroid gland (n = 32)

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Возраст, лет: Age, years:	
<55	25 (78,1)
≥55	7 (21,9)
Пол: Gender:	
мужской male	5 (15,6)
женский female	27 (84,4)
Размер опухоли в наибольшем измерении, см Maximum tumor dimension, cm	
<1	4 (12,5)
≥1	28 (87,5)
Многоузловой зоб: Multinodular goiter:	
нет no	18 (56,2)
да yes	14 (43,8)
Оценка по European Thyroid Imaging and Reporting Data System: Evaluation according to the European Thyroid Imaging and Reporting Data System:	5 (15,6)
TIRADS 3	13 (40,6)
TIRADS 5	14 (43,8)
Результаты тонкоигольной аспирационной биопсии: Results of fine-needle aspiration biopsy:	
Bethesda IV	13 (40,6)
Bethesda V	8 (25,0)
Bethesda VI	11 (34,4)

(NIFTP) – у 1 пациента, опухоль ЩЖ с неопределенным злокачественным потенциалом – у 1 (табл. 3).

Медиана наблюдения составила 21 (14–28) мес. У 1 пациента в раннем послеоперационном периоде возникла транзиторная гипокальциемия. У 1 больного наблюдался высокий риск развития рецидива заболевания, обусловленный наличием сосудистой инвазии и агрессивным морфологическим подтипом РЩЖ (дифференцированный РЩЖ высокой степени злокачественности), в связи с чем выполнена окончательная тиреоидэктомия. Ни один пациент не получал послеоперационную радиоiodотерапию. За весь период наблюдения не зафиксировано случаев возникновения рецидива, что свидетельствует о высоком качестве предоперационного обследования при отборе больных

Таблица 2. Сравнительная характеристика опухолевых образований щитовидной железы на дооперационном и послеоперационном этапах (n = 32), n (%)**Table 2.** Comparative characteristics of tumor formations of the thyroid gland in the preoperative and postoperative stages (n = 32), n (%)

Показатель Parameter	Подозрение на рак щитовидной железы (до операции) Suspicion of thyroid cancer (preoperative) (n = 19)	Подтвержденный рак щитовидной железы (после операции) Confirmed thyroid cancer (after surgery) (n = 22)
T-стадия: T stage:		
T1a	8 (25)	11 (50,0)
T1b	9 (28,1)	9 (40,9)
T2	2 (6,3)	2 (9,1)
N-стадия: N stage:		
N0/x	19 (100)	20 (90,9)
N1a	0	2 (9,1 %)
Стратификация риска: Risk stratification:		
низкий low	19 (100)	21 (95,5)
высокий high	0	1 (4,5)

для проведения истмусэктомии и эффективности хирургического вмешательства. Наблюдение за пациентами продолжается.

Обсуждение

На сегодняшний день истмусэктомия считается самостоятельным вариантом хирургического лечения узлов ЩЖ, соответствующим определенным критериям. С учетом достоинств данной манипуляции, включая сохранение тканей ЩЖ, околощитовидных желез и возвратных гортанных нервов, применение резекции перешейка ЩЖ у пациентов с узловой патологией без признаков РЩЖ не вызывает сомнений.

Границы применения истмусэктомии при подозрении на злокачественное новообразование, локализованное в перешейке ЩЖ, не определены, целесообразность использования геми-/тиреоидэктомии также остается дискуссионной, как и вопрос о необходимости проведения превентивной центральной лимфодиссекции [11–13]. Сохранение обеих долей ЩЖ, функций околощитовидных желез и возвратных гортанных нервов является главным преимуществом истмусэктомии. Необходимо проведение дальнейших исследований для получения информации о долгосрочной выживаемости, фактической частоте возникновения рецидивов и числе повторных операций.

Мы проанализировали результаты хирургического лечения пациентов с ВДРЩЖ, проведенного

Таблица 3. Гистологическая характеристика выявленных опухолей щитовидной железы по данным морфологического исследования, n**Table 3.** Histological characteristics of detected tumors of the thyroid gland based on morphological examination data, n

Тип опухоли Tumor type	Число случаев Number of cases	Рецидив Recurrence
Высокодифференцированный рак щитовидной железы (n = 22) Well-differentiated thyroid cancer (n = 22)		
Папиллярный рак: Papillary thyroid carcinoma:	21	—
классический classic	16	—
инфильтративный фолликулярный Infiltrative follicular	3	0
высококлеточный подтип tall cell	1	0
Уортин-подобный Warthin-like	1	0
Дифференцированный рак щитовидной железы высокой степени злокачественности Differentiated high-grade thyroid carcinoma	1	0
Другие гистологические варианты опухолей (n = 10) Other histological variants of tumors detected in the isthmus (n = 10)		
Фолликулярная аденома Follicular thyroid adenoma	5	0
Онкоцитарная аденома Oncocytic adenoma of the thyroid	3	0
Неинвазивное фолликулярное новообразование с папиллярно-подобными особенностями ядра Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	1	0
Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом Tumor of uncertain malignant potential	1	0

в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии, и опыт зарубежных коллег и предприняли попытку определить относительные показания к резекции перешейка ЩЖ при ВДРЩЖ, основанные на таких ключевых критериях, как характеристика опухоли и общее состояние пациента [16, 17].

Резекция перешейка ЩЖ при ВДРЩЖ возможна:

- в случае локализации ВДРЩЖ только в ткани перешейка ЩЖ при низком риске возникновения рецидива (по данным предоперационной стратификации риска) и отсутствии признаков инвазии в окружающие ткани;
- для минимизации воздействия на функцию ЩЖ, в том числе с учетом желания пациента избежать пожизненной заместительной терапии гормонами ЩЖ;
- при размере опухоли <1 см и наличии >2 мм ткани ЩЖ по всему периметру образования. В данном случае возможно проведение истмусэктомии или динамическое наблюдение, как и при любой другой микрокарциноме ЩЖ [4].

Предельно допустимый размер опухоли для данного варианта лечения остается дискуссионным и требует проведения дальнейших исследований [7].

Следует отметить, что решение о проведении резекции перешейка ЩЖ должно приниматься индивидуально на основе комплексной оценки всех вышеизложенных факторов и обсуждения доступных вариантов лечения эндокринологом, онкологом, хирургом и пациентом.

Заключение

Небольшое количество исследований, содержащих детальные характеристики опухолей, локализованных в перешейке ЩЖ, и описывающих исходы после истмусэктомии, не позволяет полноценно оценить безопасность и эффективность этого метода. Полученные нами данные показывают, что истмусэктомия может иметь хорошие результаты у пациентов с определенными характеристиками узловых образований ЩЖ. Для достоверной оценки исходов у больных с ВДРЩЖ, ограниченным перешейком ЩЖ, которым выполнено такое хирургическое вмешательство, необходимы дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Houten P.V., Netea-Maier R.T., Smit J.W. Differentiated thyroid carcinoma: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023;37(1):101687. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101687
- Maleki Z., Hassanzadeh J., Ghaem H. Correlation between socioeconomic indices and epidemiological indices of thyroid cancer from 1990 to 2019 year: a global ecologic study. *BMC Cancer* 2024;24(1):467. DOI: 10.1186/s12885-024-12176-y
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
- Boucai L., Zafereo M., Cabanillas M.E. Thyroid cancer: a review. *JAMA* 2024;31(5):425–35. DOI: 10.1001/jama.2023.26348
- Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия* 2022;16(2):5–29. DOI: 10.14341/serg12792
Choyznzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A. et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients. *Endokrinnaya hirurgiya = Endocrine Surgery* 2022;16(2):5–29. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg12792
- Usman M., Yao P., Luckett K. et al. The use of thyroid isthmusectomy for management of well differentiated thyroid carcinoma – a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2024;52:102032. DOI: 10.1016/j.suronc.2023.102032
- Shaha A.R., Nigam A., Tuttle R.M. Commentary: wide-field isthmusectomy for localized isthmus thyroid tumors. *Surg Oncol* 2025;58:102185. DOI: 10.1016/j.suronc.2024.102185
- Dai Y., Feng Q. Papillary thyroid carcinoma of isthmus: total thyroidectomy or isthmusectomy? *Gland Surg* 2024;13(3):465–6. DOI: 10.21037/gS-23-502
- Hahn S.Y., Han B.K. et al. Ultrasound findings of papillary thyroid carcinoma originating in the isthmus: comparison with lobe-originating papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(3):637–42. DOI: 10.2214/AJR.13.10746
- Luo H., Yan F., Lan L. et al. Ultrasonographic features, nodule size, capsular invasion, and lymph node metastasis of solitary papillary carcinoma of thyroid isthmus. *Front Oncol* 2020;10:558363. DOI: 10.3389/fonc.2020.558363
- Lee Y.C., Na S.Y., Chung H. et al. Clinicopathologic characteristics and pattern of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer located in the isthmus. *Laryngoscope* 2016;126(10):2419–21. DOI: 10.1002/lary.25926
- Li G., Lei J., Peng Q. et al. Lymph node metastasis characteristics of papillary thyroid carcinoma located in the isthmus: a single-center analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(24):e7143. DOI: 10.1097/MD.00000000000007143
- Goldfarb M., Rodgers S.S., Lew J.I. Appropriate surgical procedure for dominant thyroid nodules of the isthmus 1 cm or larger. *Arch Surg* 2012;147(9):881–4. DOI: 10.1001/archsurg.2012.728
- Zhou L., Gao C., Li H. et al. Isthmic papillary thyroid carcinoma presents a unique pattern of central lymph node metastasis. *Cancer Manag Res* 2020;12:3643–50. DOI: 10.2147/CMAR.S252692
- Vasileiadis I., Boutzios G., Karalaki M. et al. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: total thyroidectomy or isthmusectomy? *Am J Surg* 2018;216(1):135–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.09.008
- Olmos Borzone R.I., López Ruiz-Esquide J.A., Domínguez Covarrubias F. et al. Isthmusectomy for well-differentiated thyroid carcinoma located to the isthmus: a report of two cases and review of the literature. *Medwave* 2021;21(10):e8493. DOI: 10.5867/medwave.2021.10.8493
- Kwon O., Lee S., Bae J.S. et al. Thyroid isthmusectomy with prophylactic central compartment neck dissection is a feasible approach for papillary thyroid cancer on the isthmus. *Ann Surg Oncol* 2021;28(11):6603–12. DOI: 10.1245/s10434-021-09833-y

Вклад авторов

П.А. Никифорович: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
Д.Г. Бельцевич: анализ и интерпретация полученных данных, редактирование;
М.С. Берлович: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

P.A. Nikiforovich: development of research design, article writing;
D.G. Beltsevich: analysis and interpretation of the received data, editing;
M.S. Berlovich: obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Никифорович / P.A. Nikiforovich: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>
Д.Г. Бельцевич / D.G. Beltsevich: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>
М.С. Берлович / M.S. Berlovich: <https://orcid.org/0009-0006-5568-8748>

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. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 03.02.2025. **Принята к публикации:** 27.02.2025. **Опубликована онлайн:** 25.03.2025.

Article submitted: 03.02.2025. **Accepted for publication:** 27.02.2025. **Published online:** 25.03.2025.

Application of free perforator-based medial gastrocnemius flap in oncology patients for oral cavity defect reconstruction

B.A. Novoselov¹, A.D. Sviridenko², V.V. Mikhailov³, G.M. Kolchanov⁴

¹Mariinsky Hospital; 56 Liteyny Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia;

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

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁴City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 192288, Russia

Contacts: Artem Dmitrievich Sviridenko dr.artemsviridenko@gmail.com

Introduction. At the current stage of reconstructive surgery development, correction of defects of the oral cavity and tongue in oncological patients is an important component of proper surgical treatment. Therefore, the selection of the most appropriate plastic material including a free revascularized autotransplant (flap) remains an important problem. Usually, radial flap is used due to ease of dissection, thinness, plasticity, long vascular pedicle. However, its use has a serious disadvantage: significant damage of the donor area. The use of anriolateral femoral free flap allows to obtain large volume of soft tissues with minimal injury of the donor area. However, it can be too large due to the thickness of subcutaneous fat and cannot be used to correct small and medium sized defects of the oral cavity. Therefore, the use of medial sural artery perforator flap is an excellent alternative due to its thinness, plasticity and minimal damage to the donor area.

Aim. To evaluate the effectiveness of using medial sural artery perforator free flap for reconstruction of defects of the oral cavity in oncological patients.

Materials and methods. The retrospective study included 8 patients with tumors of the oral cavity and tongue (3 men, 5 women) who underwent surgical treatment at the Mariinsky Hospital (Saint Petersburg) between May of 2020 and January of 2022. Mean patient age was 53 years. For single-step defect reconstruction, medial sural artery perforator free flap was used. Mapping of artery perforators of the future flap was performed using Doppler ultrasound.

Results. The flap was successfully used in 7 of 8 cases. Venous ischemia of the flap on day 1 after surgery developed in 2 patients in whom 1 venous anastomosis was used which led to the necessity of vascular anastomosis revision. Flap loss occurred in 1 case due to late diagnosis of ischemia. In 1 case, due to anastomosis revision, flap perfusion was restored. Donor area was sutured without skin grafts which led to satisfactory esthetic results. In 1 case, partial wound dehiscence occurred and the donor area healed under secondary tension.

Conclusion. The use of medial sural artery perforator free flap is an effective technique for reconstruction of defects of the oral cavity in oncological patients with minimal damage of the donor area and good functional results. However, in our opinion, the use of this flap requires two venous anastomoses, accurate and delicate intramuscular perforator dissection due to their small diameter.

Keywords: medial sural artery perforator flap, reconstruction, defect of the oral cavity and tongue, reconstructive microsurgery

For citation: Novoselov B.A., Sviridenko A.D., Mikhailov V.V., Kolchanov G.M. Application of free perforator-based medial gastrocnemius flap in oncology patients for oral cavity defect reconstruction. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(1):26–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-26-32>

Введение

Применение свободных реваскуляризированных лоскутов является «золотым стандартом» устранения сложных дефектов полости рта. Критериями выбора донорской области являются получение удовлетворительных функциональных и эстетических результатов и минимальный ущерб донорской области.

В настоящее время для устранения послеоперационных дефектов полости рта наиболее часто используют свободный реваскуляризированный лучевой ауто-трансплантат (лучевой лоскут) в связи с простотой его забора, постоянством сосудистой анатомии, длинной сосудистой ножкой и приемлемой толщиной. Однако длительный период заживления, неэстетичный рубец,

возможное развитие слабости мышц кисти и необходимость кожной пластики для закрытия донорской области предплечья являются значительными недостатками этого метода.

Применение свободного реваскуляризированного переднелатерального бедренного лоскута (АЛТЛ) для этих же целей является прекрасной альтернативой, поскольку обеспечивает минимальный ущерб донорской области и достаточный объем мягких тканей для устранения протяженных дефектов. Однако в большинстве случаев значительная громоздкость этого лоскута в связи с выраженностью подкожно-жирового слоя не позволяет его использовать для устранения малых и средних по размеру дефектов полости рта, в частности

в области твердого и мягкого неба, дна полости рта и боковой поверхности языка. Хотя на сегодняшний день существует возможность забора истонченного АЛТЛ (иссекается избыток подкожно-жирового слоя), эта методика увеличивает время забора лоскута, риск повреждения перфорантов и, следовательно, требует от реконструктивного микрохирурга высокого уровня мануальных навыков.

Хорошей заменой лучевому лоскуту является свободный медиальный икроножный перфорантный лоскут (МИПЛ). Он также тонкий и податливый, при его использовании ущерб донорской области намного меньше по сравнению с лучевым лоскутом. Впервые МИПЛ был использован в 2001 г. [1]. Результаты более поздних анатомических исследований, а также описания клинических случаев подтвердили эффективность его применения для устранения дефектов головы и шеи [2–7].

Цель исследования — ретроспективный анализ результатов применения свободного МИП-лоскута у онкологических пациентов для устранения дефектов полости рта.

Материалы и методы

В исследование включены 8 пациентов (3 мужчины и 5 женщин), которые с мая 2020 г. по январь 2022 г. получили хирургическое лечение в Мариинской больнице (г. Санкт-Петербург). Средний возраст больных составил 53 года (42–65 лет), средний срок наблюдения за ними — 26 (20–30) мес. В 4 случаях опухоль локализовалась на дне полости рта, в 3 — на языке, в 1 — на языке и дне полости рта.

Хирургические вмешательства включали одномоментное устранение операционных дефектов свободным МИПЛ (рис. 1).



Рис. 1. Дефект после удаления опухоли переднего отдела дна полости рта
Fig. 1. Defect after resection of a tumor of the anterior part of the oral floor

В 7 случаях выполнены двусторонние шейные лимфодиссекции, в 1 — односторонняя шейная лимфодиссекция на стороне локализации опухоли (согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2020 г.). При использовании свободного МИПЛ опирались на данные анатомических исследований. Перед операцией каждому пациенту проводили ультразвуковую доплерографию с целью разметки перфорантов будущего лоскута (рис. 2).

Операции выполнялись одновременно двумя хирургическими бригадами. Опытным путем было выявлено, что наиболее удобное положение донорской нижней конечности пациента на операционном столе — положение «лягушачей ноги» (рис. 3). Такая позиция позволила хирургу расположиться максимально близко к донорской голени.



Рис. 2. Разметка перфорантов лоскута с помощью ультразвуковой доплерографии

Fig. 2. Mapping of the flap artery perforators using Doppler ultrasound

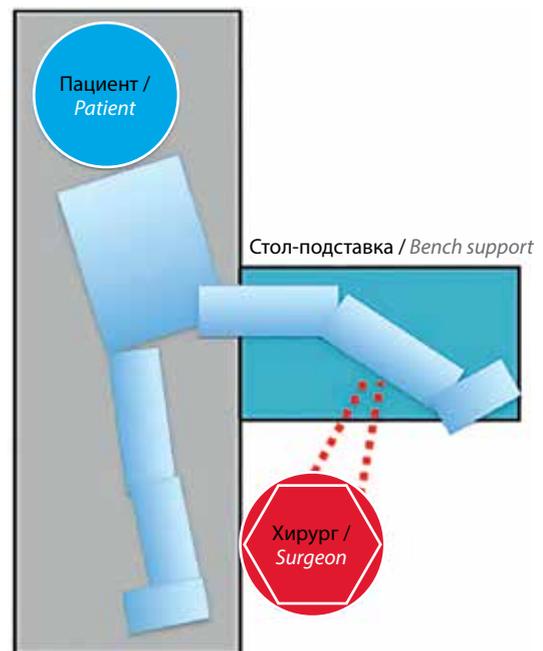


Рис. 3. Расположение хирурга и укладка пациента во время операции
Fig. 3. Position of the surgeon and placement of the patient during surgery

Средняя продолжительность операции составила 540 мин, забора лоскута – 210 (180–240) мин. Длина сосудистой ножки в среднем оказалась равной 11 (10–13) см. В 5 случаях МИПЛ был взят на одном перфоранте (рис. 4), в 3 случаях – на двух перфорантах (рис. 5).

Максимальная концентрация перфорантов обнаружена на расстоянии 8–12 см книзу от подколенной ямки (2,5–4,5 см от срединной линии). Диаметр перфорантов в среднем составил 1,5 мм, диаметр артерии и вены у места их отхождения – 2–2,5 и 3–3,5 мм соответственно. Средний размер лоскута и, соответственно, донорского участка: длина – 7 см, ширина – 5 см. Толщина лоскута в среднем составила 8 (5–11) мм.

В 6 случаях выполнены 2 венозных анастомоза, в остальных – 1 анастомоз. Мониторинг перфузии лоскутов осуществлялся на основании клинических данных (скорость капиллярного ответа, цвет и тургор тканей лоскута).

Результаты

Во всех случаях свободный МИПЛ использовали для устранения операционного дефекта полости рта и языка после удаления первичного опухолевого очага.

Результаты гистологического исследования подтвердили диагноз «плоскоклеточный рак» во всех слу-

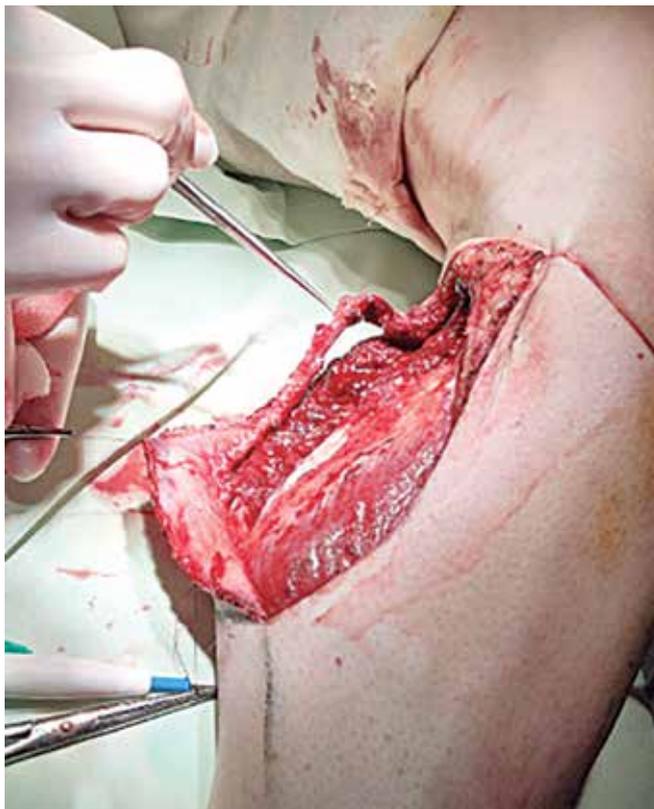


Рис. 4. Медиальный икроножный перфорантный лоскут на одном перфоранте

Fig. 4. Medial sural artery perforator flap on one perforator artery



Рис. 5. Свободный медиальный икроножный перфорантный лоскут на двух перфорантах

Fig. 5. Medial sural artery perforator flap on two perforator arteries

чаях. В 6 из 8 случаев потребовалось адъювантное лечение по рекомендации онкологического консилиума. Венозная ишемия лоскута в 1-е сутки после операции возникла у 2 пациентов, у которых использовали 1 венозный анастомоз, что привело к необходимости ревизии сосудистых анастомозов. Потеря лоскута произошла в 1 случае из-за поздней диагностики ишемии. В 1 случае в результате ревизии анастомозов перфузия лоскута была восстановлена. Остальным 6 пациентам наложены 2 венозных анастомоза.

Донорская область ушита без пересадки кожи, что обеспечило приемлемые эстетические результаты (рис. 6). В 1 случае частично разошлись края донорской раны (ширина лоскута в этом случае составила >5 см). Авторы связывают осложнение с избыточным натяжением при закрытии операционной раны. Эпителизация в данном случае произошла частично вторичным натяжением.

Два пациента попросили уменьшить объем пересаженных тканей в связи с дискомфортным ощущением избытка тканей в полости рта (рис. 7). В 1 случае выполнено истончение тканей лоскута (рис. 8), в 1 – операция в объеме Z-пластики с целью создания подобия уздечки языка и увеличения объема его движений. Ни в одном случае за период наблюдения не зарегистрирован рецидив заболевания.



Рис. 6. Донорская область через 20 мес после операции
Fig. 6. Donor area 20 months after surgery



Рис. 8. Вид лоскута после его истончения через 20 мес после операции
Fig. 8. Flap after its thinning 20 months after surgery



Рис. 7. Вид лоскута через 13 мес после операции
Fig. 7. Flap 13 months after surgery

Обсуждение

Выбор лоскута для устранения дефекта является важной составляющей работы реконструктивного микрохирурга. Он зависит от размера дефекта, его формы, цели реконструкции и степени ущерба донорской

области. В течение многих лет для устранения дефектов области головы и шеи в основном используют лучевой лоскут и АЛТЛ. Тем не менее МИПЛ имеет ряд преимуществ. Согласно данным исследований названные лоскуты продемонстрировали сопоставимые функциональные результаты и уровень удовлетворенности пациентов, но у больных, которым выполнена реконструкция с использованием МИПЛ, наблюдалось меньше осложнений со стороны донорской области [8–14]. Также некоторые авторы утверждают, что в целом время диссекции МИПЛ было постоянным и примерно таким же, как при использовании лучевого лоскута и АЛТЛ. При этом отмечено, что длинный внутримышечный путь перфоранта МИПЛ значительно усложняет его внутримышечную диссекцию и, следовательно, требует более высокого уровня мануальных навыков хирурга, нежели при диссекции лучевого лоскута и АЛТЛ [2, 6, 15, 17–20].

Некоторые исследователи на основании полученных данных отмечают, что МИПЛ может быть взят на одном перфоранте безопасно для его перфузии, что сокращает продолжительность его диссекции [13, 14]. Результаты анализа эффективности применения этого лоскута показывают, что целесообразно применять 2 венозных анастомоза, поскольку при его использовании

наблюдается высокая частота позднего начала венозного тромбоза по сравнению с чаще используемыми лучевым лоскутом и АЛТЛ [15].

Согласно данным, полученным в ходе нашего исследования, безопасно для перфузии лоскута использовать МИПЛ на одном перфоранте, что сокращает время операции. Однако при применении этого лоскута необходимы деликатная и тщательная внутримышечная диссекция и наложение двух венозных анастомозов для снижения риска развития тромбоза.

Заключение

Опыт применения МИПЛ подтверждает его эффективность при устранении дефектов полости рта. Он имеет такие же характеристики, как и лучевой лоскут (податливый, тонкий, с сосудами, подходящими по диаметру

к реципиентным сосудам шеи, имеет длинную сосудистую ножку), но при его использовании ущерб донорской области намного меньше. Также МИПЛ менее громоздкий по сравнению с АЛТЛ, что обеспечивает удобство его применения для устранения дефектов в полости рта.

Таким образом, МИПЛ может рассматриваться как предпочтительный вариант устранения дефектов полости рта среднего и небольшого размеров. Тем не менее его использование требует высокой квалификации хирурга, поскольку необходимы тщательная и деликатная внутримышечная диссекция перфорантов лоскута, исключение тракций перфорантов из-за их небольшого размера. Также важно учитывать относительный недостаток применения свободного МИПЛ – образование рубца на голени после его забора, что может быть неприемлемым для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hallock G.G. The medial sural artery perforator flap: a historical trek from ignominious to “workhorse”. *Arch Plast Surg* 2022;49(2):240–52. DOI: 10.1055/s-0042-1744425
- Shih H.-S., Chen J., Chen C.-C. Augmenting the reliability and versatility of medial sural artery perforator flap. *E-Da Med J* 2023;10(2):9–15. DOI: 10.6966/EDMJ.202306_10(2).0002
- Kao H.K., Chang K.P., Wei F.C., Cheng M.H. Comparison of the medial sural artery perforator flap with the radial forearm flap for head and neck reconstructions. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(4):1125–32. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181b457cf
- Cavadas P.C., Sanz-Giménez-Rico J.R., Gutierrez-de la Cámara A. et al. The medial sural artery perforator free flap. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(6):1609–15. DOI: 10.1097/00006534-200111000-00027
- Head and Neck: Dissection and Reconstruction Manual. Edited by Andrew Van Hasselt and Eddy WY Wong. The Chinese University of Hong Kong 2015. ISBN: 978-962-996-772-7 Printed in Hong Kong.
- Toyserkani N.M., Sørensen J.A. Medial sural artery perforator flap: a challenging free flap. *Eur J Plast Surg* 2015;38(5):391–6. DOI: 10.1007/s00238-015-1110-5
- Daar D.A., Abdou S.A., Cohen J.M. et al. Is the medial sural artery perforator flap a new workhorse flap? A systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(2):393e–403e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005204
- Choi J.W., Nam S.Y., Choi S.H. et al. Applications of medial sural artery perforator free flap for head and neck reconstructions. *J Reconstr Microsurg* 2013;29(7):437–42. DOI: 10.1055/s-0033-1343959
- Al Omran Y., Evans E., Jordan C. et al. The medial sural artery perforator flap versus other free flaps in head and neck reconstruction: a systematic review. *Arch Plast Surg* 2023;50(3):264–73. DOI: 10.1055/a-2059-4009
- Song X., Wu H., Zhang W. et al. Medial sural artery perforator flap for postsurgical reconstruction of head and neck cancer. *J Reconstr Microsurg* 2015;31(4):319–26.
- Zhao W., Li Z., Wu L. et al. Medial sural artery perforator flap aided by ultrasonic perforator localization for reconstruction after oral carcinoma resection. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(5):1063–71. DOI: 10.1016/j.joms.2015.11.011
- Ng M.J.M., Goh C.S.L., Tan N.C. et al. A head-to-head comparison of the medial sural artery perforator versus radial forearm flap for tongue reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2021;37(5):445–52. DOI: 10.1055/s-0040-1718551
- Mathur B.S., Pappalardo M. Tongue reconstruction with medial sural artery perforator flap. In: *Clinical scenarios in reconstructive microsurgery*. Ed. by A. Gravvanis, D.D. Kakagia, V. Ramakrishnan. Springer, 2022.
- Dusseldorp J.R., Pham Q.J., Ngo Q. et al. Vascular anatomy of the medial sural artery perforator flap: a new classification system of intra-muscular branching patterns. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(9):1267–75. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.05.016
- Wong M.Z., Wong C.H., Tan B.K. et al. Surgical anatomy of the medial sural artery perforator flap. *J Reconstr Microsurg* 2012;28(8):555–60. DOI: 10.1055/s-0032-1315778
- Richardson D., Fisher S.E., Vaughan E.D., Brown J.S. Radial forearm flap donor-site complications and morbidity: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 1997;99(1):109–15. DOI: 10.1097/00006534-199701000-00017
- Agrawal G., Gupta A., Chaudhary V. et al. Medial sural artery perforator flap for head and neck reconstruction. *Ann Maxillofac Surg* 2018;8(1):61–5. DOI: 10.4103/ams.ams_137_17
- Xie X.T., Chai Y.M. Medial sural artery perforator flap. *Ann Plast Surg* 2012;68(1):105–10. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31821190e6
- Ives M., Mathur B. Varied uses of the medial sural artery perforator flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(6):853–8. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.02.001

Вклад авторов

Б.А. Новоселов: разработка концепции и дизайна исследования, предоперационное планирование, обследование пациентов, участие в хирургических вмешательствах, анализ собранных данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи, редактирование; А.Д. Свириденко, В.В. Михайлов, Г.М. Колчанов: участие в хирургических вмешательствах, сбор клинических данных, редактирование.

Authors' contributions

B.A. Novoselov: development of the concept and design of the study, preoperative planning, examination of patients, participation in surgical interventions, analysis of the collected data, statistical data processing, article writing, editing;

A.D. Sviridenko, V.V. Mikhailov, G.M. Kolchanov: conducting preoperative planning and surgical interventions, collecting clinical data, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.А. Новоселов / B.A. Novoselov: <https://orcid.org/0009-0003-8193-4859>

А.Д. Свириденко / A.D. Sviridenko: <https://orcid.org/0000-0002-5547-1892>

В.В. Михайлов / V.V. Mikhailov: <https://orcid.org/0009-0008-9890-1400>

Г.М. Колчанов / G.M. Kolchanov: <https://orcid.org/0000-0001-7202-7630>

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

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской 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: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 11.02.2025. **Опубликована онлайн:** 25.03.2025.

Article submitted: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 11.02.2025. **Published online:** 25.03.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-33-39>

Возможности эндоларингеальной ультрасонографии в диагностике опухолевой патологии гортани

Н.А. Дайхес^{1,2}, В.В. Виноградов^{1,2}, С.С. Решульский^{1,2}, М.Л. Исаева¹, Е.Б. Федорова¹, С.М. Кочиева¹,
Р.Р. Хабиев¹, К.В. Мищенко¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Сергей Сергеевич Решульский RSS05@mail.ru

Эндоскопическая ультрасонография является новым методом диагностики предопухолевых заболеваний и опухолей гортани. Эта методика хорошо зарекомендовала себя в выявлении патологии желудочно-кишечного тракта. Мы переняли опыт наших коллег и применили эндоскопическую ультрасонографию в диагностике плоскоклеточного рака гортани.

В статье описаны достоинства эндоскопической и ультразвуковой диагностики патологии гортани, представлен клинический случай применения эндоскопической ультрасонографии.

Ключевые слова: гортань, эндоскопия, ультразвуковое исследование, ультрасонография, плоскоклеточный рак

Для цитирования: Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Возможности эндоларингеальной ультрасонографии в диагностике опухолевой патологии гортани. Опухоли головы и шеи 2025;15(1):33–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-33-39>

Possibilities of endolaryngeal ultrasonography in the diagnosis of laryngeal tumor pathology

N.A. Daikhes^{1,2}, V.V. Vinogradov^{1,2}, S.S. Reshulsky^{1,2}, M.L. Isaeva¹, E.B. Fedorova¹, S.M. Kochieva¹,
R.R. Khabiev¹, K.V. Mishchenko¹

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Sergey Sergeyevich Reshulsky RSS05@mail.ru

Endoscopic ultrasound is a new technique for diagnosis of precancers and tumors of the larynx. This technique proved its effectiveness in identification of pathologies of the gastrointestinal tract. We have adopted the best practices of our colleagues and used endoscopic ultrasound in diagnosis of squamous cell carcinoma of the larynx.

The article describes advantages of endoscopic and ultrasound diagnosis of laryngeal pathology, presents a clinical case of using endoscopic ultrasound.

Keywords: larynx, endoscopy, ultrasound examination, ultrasonography, squamous cell carcinoma

For citation: Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. Possibilities of endolaryngeal ultrasonography in the diagnosis of laryngeal tumor pathology. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(1):33–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-33-39>

Введение

Рак гортани является одним из самых распространенных заболеваний головы и шеи и составляет 1 % всех злокачественных новообразований в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, доля рака лор-органов среди злокачественных новообразований равна 20–25 %, при этом на долю рака гортани приходится 55 %. Подавляющее большинство злокачественных новообразований гортани (95–98 % случаев) представлено плоскоклеточным раком. Выявление заболевания на ранних стадиях и своевременное его лечение обеспечивают благоприятный прогноз и высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости [1, 2].

Методы диагностики опухолей гортани

Основным методом диагностики опухолей гортани является видеоэндоскопия. В ходе этого исследования применяются специальные эндоскопы со встроенной камерой, получаемое изображение транслируется на экран монитора через процессор. Дополнительный канал видеоэндоскопа позволяет выполнять биопсию

непосредственно во время осмотра. Частота диагностических ошибок при применении этого метода составляет 3,1 % (рис. 1) [1, 3].

Одним из признаков злокачественных новообразований является несовершенный ангиогенез. Для оценки тканевой архитектоники и сосудистого рисунка слизистой оболочки применяют усовершенствованные методы эндоскопической визуализации с использованием световых фильтров и/или цифровой обработкой изображения.

Еще одной технологией, позволяющей улучшить качество изображения сосудистого рисунка слизистой оболочки при видеоэндоскопии в белом цвете, является цифровая обработка изображения в реальном времени (i-scan), разработанная компанией PENTAX Medical. Функция i-scan включает 3 режима: усиление поверхности (SE), контраста (CE) и тона (TE) (рис. 2).

Цифровая обработка изображения и переключение режимов происходят в реальном времени путем нажатия кнопки на эндоскопе и не требуют временной задержки. При режиме SE повышается резкость изображения, при CE более темные (депрессивные) области выглядят

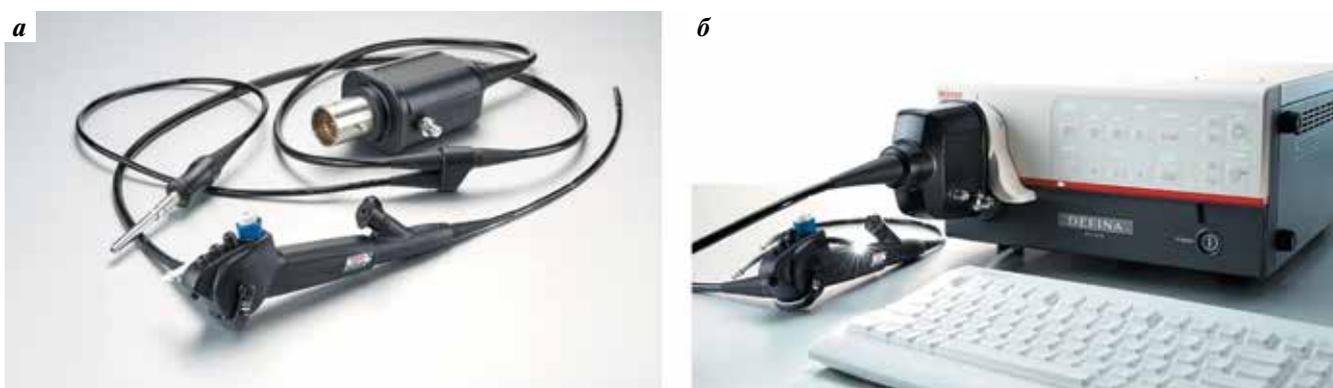


Рис. 1. Оториноларингологические видеоэндоскопы: а – PENTAX Medical VNL-J10 со встроенной видеокамерой; б – PENTAX Medical VNL-J10 со встроенной видеокамерой, подключенный к видеопроцессору Pentax Mediacl EPK-3000 DEFINA

Fig. 1. Otorhinolaryngologic video endoscopes: а – PENTAX Medical VNL-J10 with integrated video camera; б – PENTAX Medical VNL-J10 with integrated video camera connected to Pentax Mediacl EPK-3000 DEFINA video processor



Рис. 2. Эндоскопический осмотр гортани с использованием системы PENTAX Medical: а – усиление поверхности; б – усиление контраста; в – усиление тона. Определяется новообразование в области обеих голосовых складок и передней комиссуры

Fig. 2. Enoscopic examination of the larynx using the PENTAX Medical system: а – surface enhancement; б – contrast enhancement; в – tone value increase. A neoplasm near both vocal cords and anterior commissure is visualized

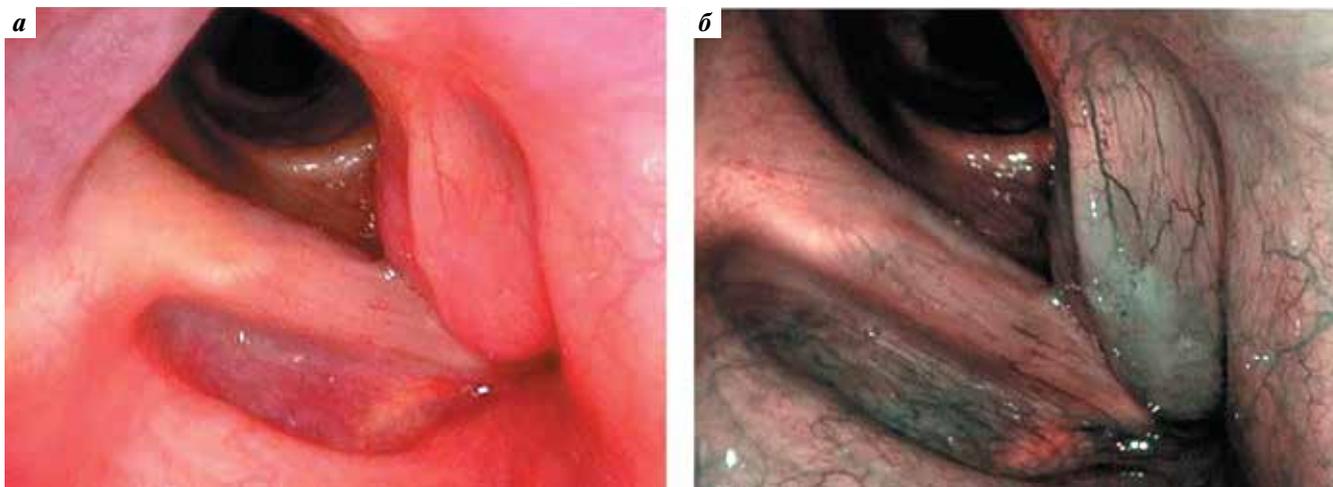


Рис. 3. Эндоскопия гортани: а – изображение в белом цвете. В области левой голосовой складки визуализируются утолщение и гиперемия слизистой оболочки; б – изображение с использованием светового фильтра. Более отчетливо прослеживаются границы новообразования в области левой голосовой складки и сосудистый рисунок слизистой оболочки, определяются аномалия сосудистого рисунка в области новообразования

Fig. 3. Endoscopy of the larynx: а – image in white color. Near the left vocal cord, thickening and hyperemia of the mucosa are observed; б – image using a light filter. The borders of the neoplasms near the left vocal fold and vascular pattern of the mucosa are seen more clearly, an anomaly of the vascular pattern near the neoplasm is observed

синими, а при ТЕ получается цифровое изображение с суженным спектром. Режим ТЕ имеет некоторое сходство с технологией спектрального цветового выделения: и в том, и в другом случаях изображение в белом цвете расщепляется на красную, зеленую и синюю составляющие.

Применение световых фильтров улучшает визуализацию кровеносных сосудов. Эффект достигается благодаря встроенному в процессор световому фильтру, который поглощает все длины волн, кроме 415 и 540 нм. Световые волны указанного спектра поглощаются исключительно гемоглобином. Сеть капилляров на поверхности слизистой оболочки окрашена в коричневый цвет, что дает возможность четко визуализировать их. Аномальный рисунок капиллярной сети слизистой оболочки позволяет заподозрить наличие дисплазии или опухолевого процесса (рис. 3).

Диагностическая точность узкополосной визуализации и непрямой ларингоскопии составляет 90,4 и 76,9 % соответственно, чувствительность узкополосной визуализации при обнаружении злокачественного поражения (карцинома *in situ* или инвазивная карцинома) – 88,9 %, тогда как чувствительность непрямой ларингоскопии – 68,9 % [4, 5].

Последние модели эндоскопического оборудования PENTAX Medical сочетают возможности применения как световых фильтров, так и цифровой обработки изображения (рис. 4).

Однако эндоскопия имеет ряд недостатков и не позволяет выявить распространение опухоли в подслизистый слой и подлежащие мышцы, а также на хрящевой скелет гортани. Как правило, для этих целей используют компьютерную (КТ) и магнитно-резонанс-



Рис. 4. Видеопроцессор PENTAX Medical EPK-i7010 OPTIVISTA Plus с возможностью использования цифровой обработки изображения и оптическим фильтром

Fig. 4. PENTAX Medical EPK-i7010 OPTIVISTA Plus video processor with capability of digital processing and an optical filter

ную томографию (МРТ). В последние годы стали более активно применять ультразвуковое исследование (УЗИ) как легко воспроизводимый и доступный метод диагностики [6–9].

Сегодня целью УЗИ гортани служит выявление первичной опухоли, деформации и деструкции органа, инвазии новообразования в окружающие ткани, пищевод, магистральные кровеносные сосуды шеи, а также обнаружение метастазов в регионарных шейных лимфатических узлах и печени. По данным некоторых авторов, чувствительность УЗИ в обнаружении опухоли гортани и гортаноглотки составляет 94,1 %, точность – 91,9 %, а специфичность – 94,1 %.

эффективность – 47,0 %, прогностическая ценность положительного результата – 97,5 %. К сожалению, не во всех случаях можно оценить степень инвазии опухоли в различные слои хряща и мягкотканые структуры гортани. С возрастом слои собственно хряща истончаются, а в надхрящнице откладываются соли кальция, препятствующие проведению исследования [10–12].

Эндоультрасонография

С целью повышения качества и объема получаемой информации, а также сокращения срока обследования разработана эндоультрасонография (ЭУС) – метод визуализации, который объединяет преимущества эндоскопии и УЗИ. С помощью специальных видеоэндоскопов, совмещенных с ультразвуковым датчиком, стало возможным проводить эндоскопическое исследование полых органов одновременно с УЗИ (рис. 5) [13, 14].

Эндоультрасонография получила широкое распространение в различных областях медицины, включая гастроэнтерологию, пульмонологию и оториноларингологию (применяется относительно недавно). Основное преимущество ЭУС заключается в способности обеспечивать детальную визуализацию поверхностных и глубоких структур полых органов, что делает его незаменимым инструментом диагностики и стадирования опухолевых заболеваний [15–17].

В диагностике опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ЭУС зарекомендовала себя как один из наиболее точных методов. Согласно данным D. V. Jones и соавт., ее точность при стадировании опухолей пищевода составляет 85–90 %, тогда как традиционная КТ демонстрирует точность на уровне 70–75 %. В исследовании С. Arens и М. Kraft сообщается, что ЭУС позволяет выявлять опухоли гортани размером от 3 мм, что особенно важно для ранней диагностики патологии и своевременного лечения [16, 18].

Результаты исследования подтверждают, что ЭУС обладает высокой точностью в определении глубины инвазии опухоли по сравнению с традиционной эндо-

скопией и КТ/МРТ. Данный метод позволяет визуализировать опухоли ротоглотки размером от 3 мм, что особенно важно для ранней диагностики рака гортани. Высокочастотный ультразвук (10–20 МГц) позволяет более точно оценить степень проникновения опухоли в перихондрий щитовидного хряща.

Несмотря на очевидные преимущества, ЭУС имеет и ряд недостатков. Так, визуализация может быть затруднена из-за наличия воздуха в верхних дыхательных путях, а также из-за сложности интерпретации изображений, требующей высокой квалификации специалиста. В исследовании С. Arens и Н. Glanz отмечается, что комбинация ЭУС с КТ позволяет снизить частоту диагностических ошибок на 18 % [19].

Кроме того, важным аспектом является безопасность метода. Согласно данным М. Kraft, частота осложнений при проведении ЭУС не превышает 1 %, что делает ее безопасной альтернативой более инвазивным методам диагностики [15].

В онкологическом отделении Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России проведена апробация ультразвукового видеоэндоскопа фирмы PENTAX Medical EB19-J10U. Представляем клинический случай применения ЭУС в нашей практике, наглядно демонстрирующий все преимущества этой методики.

Клинический случай

Пациент С., 56 лет, поступил в онкологическое отделение Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России с верифицированным плоскоклеточным раком правой голосовой складки I стадии, T1N0M0 для проведения эндоларингеальной лазерной резекции. Операция выполнялась под эндотрахеальным наркозом. После интубации трахеи установлен гортанный клинок, визуализированы голосовые складки. Далее в просвет гортанного клинка введен ультразвуковой видеоэндоскоп PENTAX Medical EB19-J10U (рис. 6).

Под эндоскопическим контролем визуализирована опухоль экзофитного роста, располагающаяся в средней трети правой голосовой складки. Далее датчик ультразвукового фиброскопа установлен на область опухолевого поражения правой голосовой складки (рис. 7).

При оценке ультразвуковой картины визуализирована опухоль, располагающаяся на слизистой оболочке правой голосовой складки, без распространения на голосовую связку и голосовую мышцу (рис. 8). Следует отметить, что при проведении КТ и МРТ гортани с контрастированием не удалось определить патологический очаг и его распространение на близлежащие структуры.

С учетом данных интраоперационной ЭУС проведено удаление опухоли в пределах здоровых тканей



Рис. 5. Эндоскопическое оборудование: а – внешний вид ультразвукового видеоэндоскопа PENTAX Medical EB19-J10U; б – ультразвуковой датчик на концевой части видеоэндоскопа PENTAX Medical EB19-J10U

Fig. 5. Endoscopic equipment: a – ultrasound video endoscope PENTAX Medical EB19-J10U; б – ultrasound probe at the end of PENTAX Medical EB19-J10U video endoscope

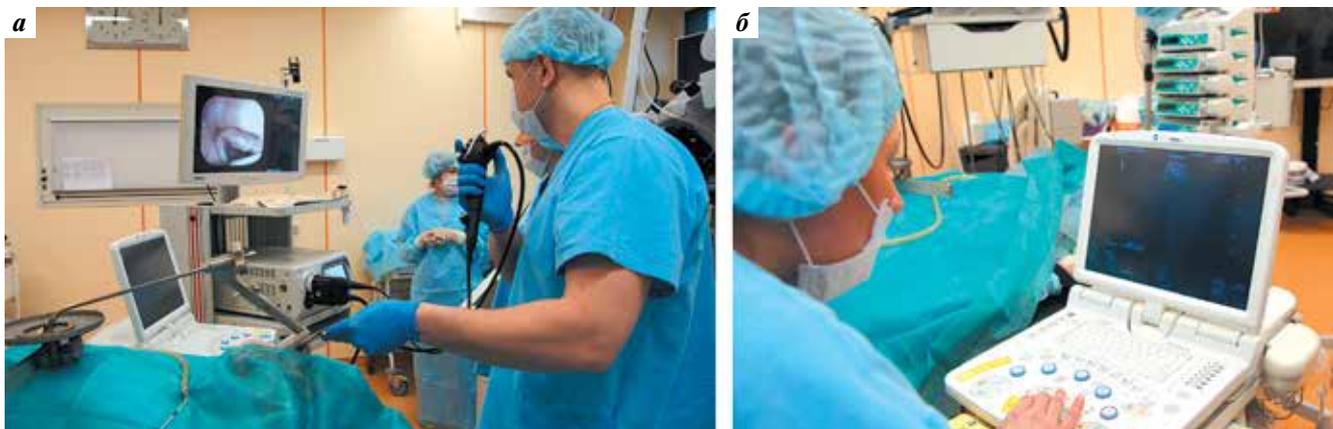


Рис. 6. Ход операции: а – ультразвуковой видеоэндоскоп PENTAX Medical EB19-J10U введен в просвет гортанного клинка под эндоскопическим контролем; б – оценка получаемого с помощью эндоультрасонографии изображения, транслируемого на экран портативного ультразвукового аппарата
Fig. 6. Surgery: а – ultrasound video endoscope PENTAX Medical EB19-J10U is inserted into the larynx under endoscopic control; б – evaluation of the image obtained using endoscopic ultrasound streamed on the screen of a portable ultrasound device

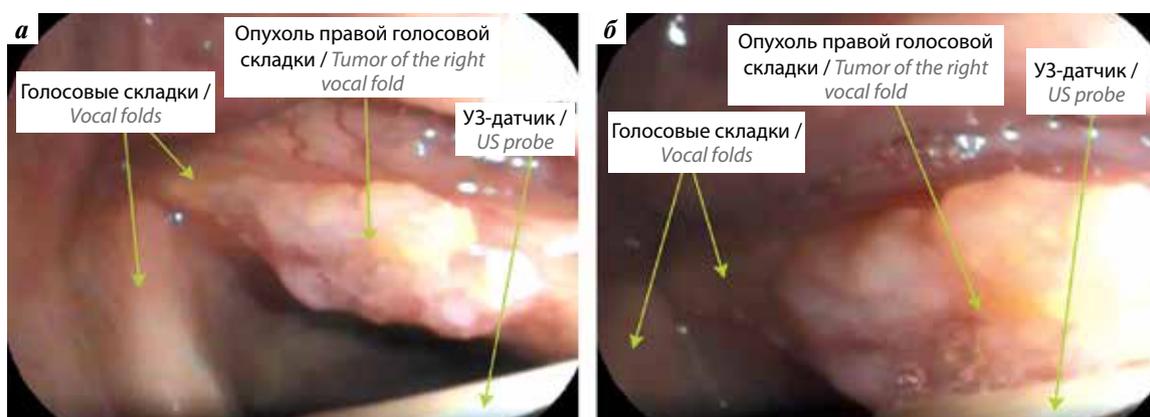


Рис. 7. Эндоскопия гортани: а – в средней трети правой голосовой складки визуализируется опухоль с экзофитным ростом на широком основании; б – в средней трети правой голосовой складки визуализируется опухоль с экзофитным ростом на широком основании, к которой подведен ультразвуковой (УЗ) датчик фиброскопа
Fig. 7. Endoscopy of the larynx: а – in the middle third of the right vocal fold, a tumor with exophytic growth and wide base is visualized; б – in the middle third of the right vocal fold, a tumor with exophytic growth and wide base to which an ultrasound (US) probe of a fibroscope was delivered

без повреждения голосовой связки и мышцы, что в дальнейшем благоприятно сказалось на функциональных результатах.

Заключение

Эндоскопическая ультразвуковая диагностика – ценный диагностический инструмент в современной медицине, позволяющий более точно определить размеры и глубину проникновения опухолей. Эта методика доказала эффективность в диагностике рака ЖКТ. Опыт, полученный нашими коллегами при исследовании ЖКТ с использованием ЭУС, может быть использован специалистами, занимающимися диагностикой и лечением опухолей головы и шеи, в частности ларингологами. Данный метод позволяет получить важные сведения для планирования объема резекции гортани, минимизировать повреждение здоровых тканей с сохранением хороших онкологических результатов.

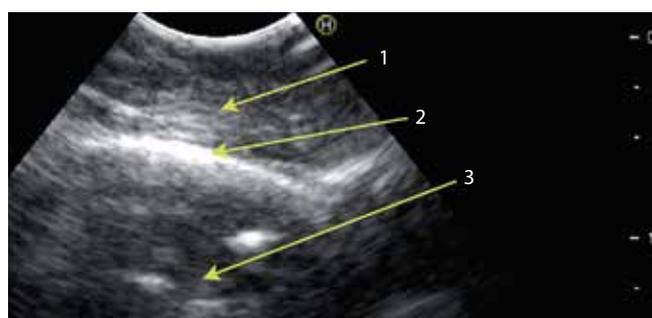


Рис. 8. Ультразвуковая картина гортани, полученная при эндоскопическом ультразвуковом исследовании. Определяются опухоль, расположенная на слизистой оболочке правой голосовой складки (1), собственная голосовая связка (2), голосовая мышца (3). Опухоль ограничена от голосовой связки и не распространяется на нее
Fig. 8. Ultrasound image of the larynx obtained during endoscopic ultrasound examination. A tumor located on the mucosa of the right vocal fold (1), the vocal fold itself (2), vocal muscle are visualized (3). The tumor is separated from the vocal cord and does not grow into it

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

1. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Комплексная реабилитация пациентов после ларингэктомии: основные вехи развития. Российская оториноларингология 2022;1(116):93–104. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-1-93-104 Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. Comprehensive rehabilitation of patients after laryngectomy: the main milestones of development. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2022;1(116):93–104. (In Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2022-1-93-104
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. The state of cancer care in Russia in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
3. Свистушкин В.М., Решетов И.В., Чучуева Н.Д., Салтыков Б.В. Комбинированное применение современных эндоскопических методов в диагностике предрака и рака гортани. Вестник оториноларингологии 2019;3(84):32–6. Svistushkin V.M., Reshetov I.V., Chuchueva N.D., Saltykov B.V. Combined use of modern endoscopic methods in the diagnosis of precancerous and laryngeal cancer. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 2019;3(84):32–6. (In Russ.).
4. Campo F, Ralli M., Di Stadio A. et al. Role of narrow band imaging endoscopy in preoperative evaluation of laryngeal leukoplakia: a review of the literature. Ear Nose Throat J 2022;101(9):NP403–8. DOI: 10.1177/0145561320973770
5. Yang N., Zhao C., Lin F. et al. Postoperative examination of laryngeal malignant tumor based on narrowband imaging resolution enhancement technology. Contrast Media Mol Imaging 2022;2022:7762622. DOI: 10.1155/2022/7762622
6. Мулярец М.В., Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М. и др. Возможности тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ при раке гортани. Голова и шея 2015;4:46. Mulyarets M.V., Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M. et al. The possibilities of fine needle aspiration biopsy under ultrasound control for laryngeal cancer. Golova i sheya = Head and Neck 2015;4:46. (In Russ.).
7. Гафурова А.И., Виноградов В.В., Коробкин А.С., Решульский С.С. Диагностика рецидива рака гортани с применением гарпунной биопсии под ультразвуковым контролем (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2019;9(3):97–101. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-12-23 Gafurova A.I., Vinogradov V.V., Korobkin A.S., Reshulsky S.S. Diagnosed laryngeal cancer relapse using harpoon biopsy under ultrasound guidance (clinical case). Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(3):97–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-97-101
8. Долгушин Б.И., Тюрин И.Е. Стандарты УЗИ, РКТ, МРТ и ПЭТ/КТ-исследований в онкологии. 5-е изд. М., 2016. Dolgushin B.I., Tyurin I.E. Standards of ultrasound, RCT, MRI and PET/CT research in oncology. 5th edn. Moscow, 2016. (In Russ.).
9. Серова Н.С., Шебунина А.Б., Аветисян Э.Е. Роль КТ и МРТ в диагностике плоскоклеточной карциномы гортани. Russian Electronic Journal of Radiology 2019;9(2):197–204. Serova N.S., Shebunina A.B., Avetisyan E.E. The role of CT and MRI in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the larynx. Russian Electronic Journal of Radiology 2019;9(2):197–204. (In Russ.).
10. Аллахвердиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике плоскоклеточных опухолей головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):12–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-12-19 Allahverdieva G.F., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(1):12–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-12-19
11. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Коробкин А.С. и др. Случай ранней диагностики локорегионарного рецидива рака гортани с применением гарпунной биопсии под УЗ-контролем. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2019;9:240–5. Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Korobkin A.S. et al. A case of early diagnosis of locoregional recurrence of laryngeal cancer using a harpoon biopsy under ultrasound control. Rossiyskiy elektronny zhurnal luchevoy diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics 2019;9:240–5. (In Russ.).
12. Велькоборски Х.Ю., Йеккер П., Маурер Я., Манн В.Ю. Ультразвуковая диагностика заболеваний головы и шеи: пер. с нем. В.Ю. Халатова. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 174 с. Velkoborski Kh.Yu., Yekker P., Maurer Ya., Mann V.Yu. Ultrasound diagnostics of head and neck diseases: translated from German by V.Y. Khalatov. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 174 p. (In Russ.).
13. Arens C., Kraft M. Endoscopic ultrasound of the larynx. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2016;24(2):128–34. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000242
14. Schade G., Kothe C., Lewer R. Kehlkopfsonographie-eine Alternative zur endoskopischen Diagnostik? [Sonography of the larynx an alternative to laryngoscopy?]. HNO 2003;51(7):585–90. (In German). DOI: 10.1007/s00106-003-0887-x
15. Kraft M. Technique of high-frequency endolaryngeal ultrasound. J Laryngol Otol 2008;122(10):1109–11. DOI: 10.1017/S0022215108002090
16. Jones D.B. Role of endoscopic ultrasound in staging upper gastrointestinal cancers. ANZ J Surg 2007;77(3):166–72. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.04000.x
17. Maeda H., Sasaki F., Kabayama M. et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography in evaluating tumor thickness in patients with superficial pharyngeal carcinoma: A pilot study. Auris Nasus Larynx 2022;49(3):495–503.
18. Arens C., Weigt J., Schumacher J., Kraft M. Ultraschall des Larynx, Hypopharynx sowie des oberen Ösophagus HNO 2011;59(2):145–54. (In German).
19. Arens C., Glanz H. Endoscopic high-frequency ultrasound of the larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol 1999;256(6):316–22. DOI: 10.1007/s004050050254

Вклад авторов

Н.А. Дайхес, В.В. Виноградов: обработка данных, редактирование;
С.С. Решульский, К.В. Мищенко: сбор и обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.Л. Исаева, Е.Б. Федорова, С.М. Кочиева, Р.Р. Хабиев: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.A. Daikhes, V.V. Vinogradov: data processing, editing;
S.S. Reshulsky, K.V. Mishchenko: data collection and processing, review of publications on the topic of the article, article writing;
M.L. Isaeva, E.B. Fedorova, S.M. Kochieva, R.R. Khabiev: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Дайхес / N.A. Daikhes: <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>
В.В. Виноградов / V.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-7808-5396>
С.С. Решульский / S.S. Reshulsky: <https://orcid.org/0000-0001-8600-1343>
М.Л. Исаева / M.L. Isaeva: <https://orcid.org/0000-0002-4764-9865>
Е.Б. Федорова / E.B. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0001-5078-8594>
С.М. Кочиева / S.M. Kochieva: <https://orcid.org/0009-0006-0936-6326>
Р.Р. Хабиев / R.R. Khabiev: <https://orcid.org/0009-0003-2910-3476>
К.В. Мищенко / K.V. Mishchenko: <https://orcid.org/0009-0000-5826-6512>

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.

Статья поступила: 17.02.2025. **Принята к публикации:** 11.03.2025. **Опубликована онлайн:** 25.03.2025.

Article submitted: 17.02.2025. **Accepted for publication:** 11.03.2025. **Published online:** 25.03.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-40-46>

Прогрессирующий метастатический радиойодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы: актуальные вопросы лечения и динамического наблюдения

Е. В. Бородавина, А. Ю. Шуринов, В. В. Крылов

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

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

Пациенты с прогрессирующим метастатическим радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы имеют довольно неблагоприятный прогноз. По данным разных авторов, ожидаемая продолжительность их жизни не превышает 3–5 лет. На сегодняшний день эффективность в лечении таких пациентов продемонстрировали тирозинкиназные ингибиторы, в частности леватиниб, который рекомендован ведущими мировыми сообществами в качестве 1-й линии таргетной терапии. Несмотря на эффективность, такое лечение сопряжено с развитием большого количества нежелательных явлений, что приводит к снижению качества жизни пациентов. На сегодняшний день большинство специалистов пришли к однозначному выводу, что без необходимости не стоит торопиться с назначением таргетной терапии. Тем не менее не у всех врачей имеется достаточный опыт работы с пациентами с прогрессирующим метастатическим радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы, что обуславливает актуальность рассмотрения вопросов лечения таких больных и последующего наблюдения за ними.

В данной статье на клиническом примере мы попробуем пролить свет на трудности, возникающие в лечении пациентов с прогрессирующим метастатическим радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы.

Ключевые слова: прогрессирующий метастатический радиойодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы, прогрессирование, тиреоглобулин, критерии оценки ответа солидных опухолей, таргетная терапия, леватиниб, ответ на лечение

Для цитирования: Бородавина Е. В., Шуринов А. Ю., Крылов В. В. Прогрессирующий метастатический радиойодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы: актуальные вопросы лечения и динамического наблюдения. Опухоли головы и шеи 2025;15(1):40–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-40-46>

Advanced metastatic radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: current treatment and dynamic surveillance issues

E. V. Borodavina, A. Yu. Shurinov, V. V. Krylov

A. 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

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

The patients with progressive metastatic radioiodine refractory differentiated thyroid cancer have a rather unfavorable prognosis. Their life expectancy, according to various authors, does not exceed 3–5 years. To date, tyrosine kinase inhibitors have demonstrated their effectiveness in the treatment of such patients, and in particular, lenvatinib, which is recommended by all leading world communities as the first line of targeted therapy for such patients. The undoubted benefit of targeted therapy with lenvatinib is associated with the development of a fairly large number of adverse events and, accordingly, a decrease in the quality of life of patients. To date, most experts have come to the unambiguous

conclusion that there is no need to rush to prescribe targeted therapy without real need. Unfortunately, despite the huge number of different schools and conferences devoted to this topic, most specialists have quite limited experience in the treatment and dynamic observation of patients with progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. In this article, using a clinical example, we will try to shed light on the difficulties encountered in the treatment of patients with progressive metastatic radiorefractory differentiated thyroid cancer.

Keywords: progressive metastatic radioiodine refractory differentiated thyroid cancer, progression, thyroglobulin, Response evaluation criteria in solid tumors, targeted therapy, lenvatinib, response to treatment

For citation: Borodavina E.V., Shurinov A.Yu., Krylov V.V. Advanced metastatic radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: current treatment and dynamic surveillance issues. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025; 15(1):40–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-40-46>

Введение

Более 10 лет назад в практику клиницистов, занимающихся проблемами рака щитовидной железы (РЩЖ), вошло понятие «радиоидрефрактерность». Оно касается больных дифференцированным РЩЖ (ДРЩЖ), у которых не наблюдается эффективного ответа на радиоидротерапию (РЙТ). В те годы отсутствовал единый алгоритм действий в отношении таких пациентов, и в большинстве случаев РЙТ продолжалась до развития непереносимой токсичности или тотальной опухолевой прогрессии. В сентябре 2012 г. состоялся международный экспертный совет, в рамках которого были согласованы как определение понятия «радиоидрефрактерность», так и алгоритм действий при ее развитии [1]. В результате анализа большого объема клинического материала были выделены несколько групп пациентов, которые отнесены к категории радиоидрефрактерных:

- больные с отдаленными метастазами, изначально не накапливающими радиоактивный йод;
- пациенты, у которых опухолевые очаги, ранее поглощающие радиоактивный йод, потеряли способность к его накоплению;
- больные, у которых метастатические очаги имеют разную способность к включению радиоактивного йода;
- пациенты с прогрессированием метастатического процесса, несмотря на то что радиоактивный йод хорошо поглощается [1].

В вышеперечисленных группах дальнейшее проведение РЙТ было признано неэффективным. Также к радиоидрефрактерным относятся пациенты, у которых радиоактивный йод поглощается во всех очагах поражения на протяжении нескольких курсов РЙТ, но положительная динамика не наблюдается, и не происходит и прогрессирования заболевания согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1) [2]. Вероятность излечения таких больных при дальнейшем продолжении РЙТ очень низкая, а побочные эффекты могут значительно усилиться в ее ходе, включая риск развития вторичных опухолей и лейкемии [3]. Таким

образом, уже на этапе установки радиоидрефрактерности у любого из специалистов, к которым попадает пациент с метастатическим ДРЩЖ, возникает несколько клинических задач. Необходимо оценить возможность продолжения РЙТ, ее эффективность, выбрать таргетные (целевые) очаги и определить степень прогрессирования заболевания или ответа на лечение.

С учетом того, что установление факта радиоидрефрактерности само по себе не является поводом для немедленной замены РЙТ другим видом лечения, и того, что больные довольно продолжительное время могут находиться под динамическим наблюдением с прицельным контролем за целевыми очагами, возникает еще один важный вопрос: «В какой именно момент и в отношении каких пациентов можно рассмотреть возможность назначения терапии тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ)»?

Эффективность в лечении больных метастатическим радиоидрефрактерным ДРЩЖ в качестве 1-й линии терапии продемонстрировали сорафениб и леватиниб, зарегистрированные в России в 2014 и 2015 гг. соответственно. Следовательно, следующим этапом в выборе дальнейшей тактики ведения пациентов с ДРЩЖ при прогрессировании заболевания является именно выбор препарата для лечения, впоследствии – коррекция нежелательных явлений (НЯ), связанных с его приемом, редукция дозы при развитии непереносимых НЯ или НЯ III степени тяжести и выше, а при дальнейшем прогрессировании процесса – смена линии таргетной терапии.

Представленный ниже клинический случай демонстрирует сложности, встречающиеся при лечении пациентов с прогрессирующим метастатическим радиоидрефрактерным ДРЩЖ и в динамическом наблюдении за ними.

Клинический случай

Пациент Р. впервые обратился к терапевту по месту жительства в июне 2016 г. по поводу общей слабости, одышки при физической нагрузке и субфебрильной температуры. В ходе спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК) выявлены

множественные очаговые образования в легких от 4 до 18 мм в диаметре. В июле 2016 г. выполнены видеоторакоскопия слева, биопсия легкого. Гистологически верифицирован метастаз папиллярного РЩЖ в левом легком. В ходе дальнейшего обследования выявлено узловое образование в щитовидной железе.

В сентябре 2016 г. в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба выполнены тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов, селективная шейная лимфодиссекция слева (уровни II, III, IV, V, VI). По данным гистологического исследования — широкоинвазивный папиллярный РЩЖ.

В декабре 2016 г. пациенту проведен 1-й курс РЙТ активностью 4 ГБк. В ходе посттерапевтической сцинтиграфии всего тела выявлено накопление радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) в проекции легких — до 34 % счета всего тела (СВТ). Уровень стимулированного тиреоглобулина (ТГ) во время лечения составил 1900 нг/мл. С апреля 2017 г. по май 2018 г. пациенту проведены 3 курса РЙТ — каждый активностью 5 ГБк. В ходе сцинтиграфии всего тела выявлено накопление РФЛП в проекции легких с тенденцией к снижению после каждого курса. Суммарная активность ^{131}I за 4 курса РЙТ составила чуть менее 19 ГБк. В процессе лечения уровень стимулированного ТГ снизился с 1900 до 852 нг/мл, но динамики в виде уменьшения размеров метастатических очагов или их количества не наблюдалось.

Таким образом, в процессе лечения возник первый клинический вопрос о целесообразности продолжения РЙТ. С учетом накопления ^{131}I всеми метастатическими очагами и снижения уровня ТГ в ходе лечения принято решение о проведении 5-го курса РЙТ, что не противоречило действующим критериям радиоидодрефрактерности [1, 4, 5].

В ходе посттерапевтической сцинтиграфии всего тела после 5-го курса РЙТ накопление РФЛП в проекции легких не определялось, а уровень стимулированного ТГ повысился до 2480 нг/мл, что подтвердило факт радиоидодрефрактерности у данного пациента согласно установленным критериям. При сравнении с данными СКТ ОГК от мая 2018 г. выявлено увеличение размеров метастатических очагов в легких до 24 мм в диаметре, что по критериям RECIST 1.1 составило +30 %. Кроме того, обнаружен метастатический параваскулярный лимфатический узел, что подтвердило прогрессирование заболевания [2].

С учетом прогрессирования заболевания и неэффективности РЙТ единственным возможным вариантом дальнейшего лечения было назначение ТКИ. В клинических рекомендациях Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), а также обновленных в 2024 г. клинических рекомендациях по лечению РЩЖ предпочтение в терапии 1-й линии отдается левватинибу

из-за более высокой частоты объективного ответа по сравнению с сорафенибом (64,8 % против 12,2 %) [5–7].

Исходя из вышесказанного пациенту назначен левватиниб в дозе 24 мг/сут. Больной начал принимать препарат в январе 2019 г. По данным клинического исследования SELECT у большинства пациентов (97,3 % случаев) на фоне лечения левватинибом возникают разного рода НЯ [8], при этом у 3/4 больных — III степени тяжести и выше по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [8, 9].

Некорректное лечение НЯ, вызванных приемом левватиниба, может негативно повлиять на приверженность пациентов к лечению и привести к его раннему прерыванию, т. е. снизить эффективность терапии. Таким образом, стратегия коррекции НЯ включает проведение симптоматической терапии при развитии НЯ I и II степеней тяжести, а при развитии тяжелых (III степени тяжести и выше) или плохо переносимых пациентом НЯ — временное прерывание лечения левватинибом, изменение его дозы или, при необходимости, его полную отмену.

Через 2 нед после начала терапии левватинибом у пациента зафиксировано повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., что соответствует НЯ II степени тяжести по шкале CTCAE, и головные боли [9]. До начала терапии ТКИ больной считал обычным для себя давление 120/80 мм рт. ст. При обращении к кардиологу и проведении дополнительного обследования, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний выявлено не было. Пациенту рекомендован прием лозартана в дозе 50 мг/сут. При повторных измерениях артериального давления в домашних условиях его уровень не превышал 130/80 мм рт. ст. Быстрое обращение к профильному специалисту и назначение симптоматической терапии позволили пациенту продолжить лечение левватинибом без прерывания терапии и редукции стартовой дозы.

Через 3 нед после начала терапии левватинибом у пациента появились изменение вкусовой чувствительности, очаговые изъязвления слизистой ротовой полости, боль во время приема пищи. Данные НЯ были оценены как I–II степени по шкале CTCAE. Пациент обратился к стоматологу, который дал рекомендации общего характера, включающие ограничение приема очень горячей или очень холодной пищи, продуктов, раздражающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (острые, кислые и маринованные продукты, сухари, семечки и орехи), отказ от зубной пасты с мятным вкусом, полоскание рта после каждого приема пищи, а также применение антисептических и местно-анальгезирующих средств (калгеля). Благодаря данным рекомендациям выраженность вышеперечисленных НЯ снизилась и не потребовалось ни временного прерывания терапии, ни редукции дозы левватиниба.

Также в процессе лечения ленватинибом зафиксированы такие НЯ, как тошнота, однократная рвота, газообразование и диарея. Все они были расценены как НЯ I степени тяжести по шкале СТСАЕ и купированы своевременным назначением симптоматической терапии (антидиарейных и ветрогонных средств, препаратов метоклопрамидной группы).

В целом спектр зафиксированных у пациента НЯ на фоне лечения ленватинибом не отличался от известных ранее побочных эффектов препарата, выявленных в ходе по клинического исследования SELECT [8]

Для оценки эффективности терапии ТКИ рекомендован контроль за целевыми очагами и уровнем ТГ в процессе лечения. Согласно критериям RECIST 1.1 для правильной оценки ответа на лечение еще до начала терапии ТКИ должны быть выбраны целевые (целевые) очаги, которые являются наиболее воспроизводимыми и будут подлежать оценке во время всего периода лечения [2]. Следует выбрать не более 5 целевых очагов – не более двух в одном органе (парные органы считаются одним органом). Поскольку у нашего пациента метастатические очаги располагались в проекции легких и лимфатических узлов шеи, целевыми выбраны 3 очага: параваскулярный лимфатический узел диаметром 16 мм по короткой оси, очаг в правом легком диаметром 21 мм и очаг в левом легком диаметром 25 мм. Согласно правилам оценки целевых очагов была измерена сумма наибольших их диаметров (СНД), по которой потом и определялся ответ на лечение.

В ходе СКТ ОГК, проведенного в мае 2019 г., выявлено уменьшение диаметра целевых очагов в легких (рис. 1).

Для оценки ответа на проводимое лечение и определения дальнейшей тактики ведения пациента проанализированы изменения диаметра целевых очагов и отмечено появление новых метастатических очагов в процессе всего лечения (табл. 1).

Таким образом, на фоне приема ленватиниба СНД целевых очагов уменьшилась на 34 %, что по критериям RECIST 1.1 соответствует частичному ответу [2].

В декабре 2019 г. в ходе контрольного обследования у пациента зафиксировано повышение уровня белка в суточной моче до 1 г/сут. Это НЯ расценено как I степени тяжести, не требующее прерывания терапии ленватинибом или редукции дозы. Эффективных методов лечения данного НЯ не существует. Патогенетически обоснованным возможным методом контроля почечной токсичности является назначение ингибиторов ангиотензина (блокаторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина; пациент получал лозартан). С учетом индуцируемой ленватинибом артериальной гипертензии рекомендована также бессолевая диета, обладающая непрямым нефропротективным эффектом. Однако к февралю 2020 г. уровень белка в моче повысился до 5,4 г/сут, и лечение ленватинибом было приостановлено. Как правило, терапия прерывает-

Таблица 1. Комплексная оценка целевых и нецелевых метастатических очагов по критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) во время первого контрольного исследования пациента

Table 1. Comprehensive assessment of targeted and non-targeted metastatic foci by Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST 1.1) during the patient's first control examination

Показатель Parameter	Baseline	FU (07.05.2019)
Таргетные очаги, мм: Target lesion size, mm:		
параваскулярный лимфатический узел paravascular lymph node	16	10
правое легкое (сегмент S2) right lung (segment S2)	21	13
левое легкое (сегмент S10) left lung (S10 segment)	25	18
СНД SLD	62	41
ΔСНД % от baseline ΔSLD % of baseline	—	–34
ΔСНД % от nadir ΔSLD % of nadir	—	—
Ответ целевых очагов Response of targeted foci	—	Частичный ответ Partial response
Нецелевые очаги: Nontarget foci:		
множественные метастазы в легких multiple lung metastases	—	Есть Are present
Ответ нецелевых очагов Response of non-target foci	—	Нет полного ответа, нет прогрессирования заболевания There is no complete response, no disease progression
Новые очаги New foci	—	Нет No
Общий ответ General response	—	Частичный ответ Partial response

Примечание. Здесь и в табл. 2: СНД – сумма наибольших диаметров; ΔСНД % от baseline – разница сумм наибольших диаметров в сравнении с исходным уровнем; ΔСНД % от nadir – разница сумм наибольших диаметров в сравнении с наилучшим ответом.

Note. Here and in table 2: SLD – sum of the largest diameters; ΔSLD % of baseline – the difference of the sums of the largest diameters in comparison with the baseline; ΔSLD % of nadir – the difference of the sums of the largest diameters in comparison with the best answer.

ся либо до снижения уровня белка в моче до исходных значений, либо до 2 г/сут и менее [9]. Больному ежедневно проводился общий анализ мочи. Однако нормализация уровня белка в моче была отмечена лишь через 50 дней.

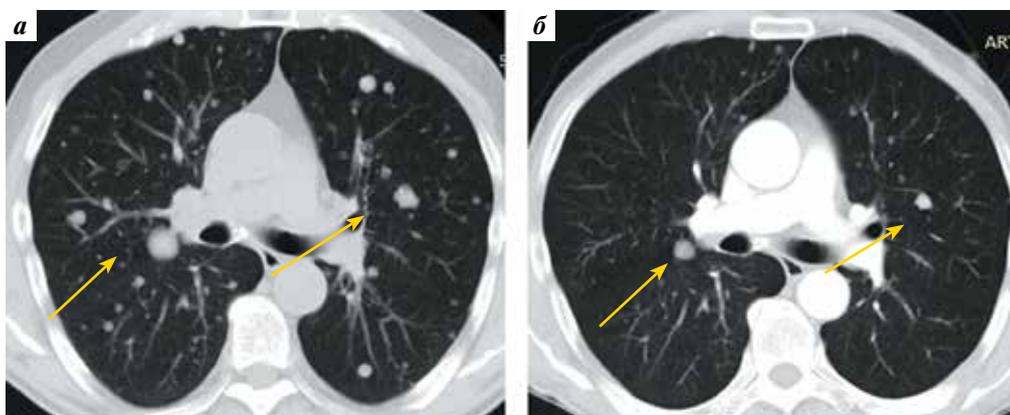


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки: а – от 24.10.2018; б – от 07.05.2019. Изменение размеров метастатических очагов в легких в процессе проведения терапии левватинибом

Fig. 1. Spiral computed tomography of the chest: а – from 24.10.2018; б – from 07.05.2019. Change in the size of metastatic foci in the lungs during therapy with lenvatinib

Таблица 2. Комплексная оценка таргетных и нетаргетных метастатических очагов по критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) после отмены левватиниба и возобновления его приема в редуцированной дозе

Table 1. Comprehensive assessment of targeted and non-targeted metastatic foci by Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST 1.1) during the patient's first control examination

Показатель Parameter	Baseline	FU (07.05.2019)	FU (03.06.2020)
Таргетные очаги, мм: Target lesion size, mm:			
паравазкулярный лимфатический узел paravascular lymph node	16	10	10
правое легкое (сегмент S2) right lung (segment S2)	21	13	17
левое легкое (сегмент S10) left lung (S10 segment)	25	18	23
СНД SLD	62	41	50
ΔСНД % от baseline ΔSLD % of baseline	–	–34	–19
ΔСНД % от nadir ΔSLD % of nadir	–	–	+22
Ответ таргетных очагов Response of targeted foci	–	Частичный ответ Partial response	Прогрессирование заболевания Disease progression
Нетаргетные очаги: множественные метастазы в легких	–	Есть Are present	Есть Are present
Ответ нетаргетных очагов Response of non-target foci	–	Нет полного ответа, нет прогрессирования заболевания There is no complete response, no disease progression	Нет полного ответа, нет прогрессирования заболевания There is no complete response, no disease progression
Новые очаги New foci	–	Нет No	Нет No
Общий ответ General response	–	Частичный ответ Partial response	Прогрессирование заболевания Disease progression

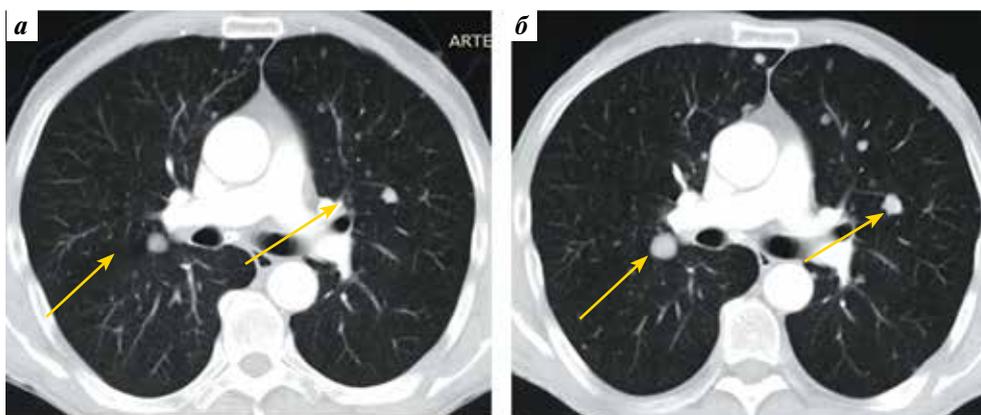


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки: а – от 07.05.2019; б – от 03.06.2020. Изменение размеров метастатических очагов в легких в процессе терапии ленватинибом после перерыва в лечении

Fig. 2. Spiral computed tomography of the chest: а – from 07.05.2019; б – from 03.06.2020. Change in metastatic foci size in the lungs during therapy with lenvatinib after a break in treatment

Все это время пациент не получал системную терапию ленватинибом и находился только на супрессивной гормонотерапии левотироксином натрия. В последующем пациент продлил прием ленватиниба в редуцированной дозе – 20 мг/сут.

В ходе контрольной СКТ ОГК, проведенной в июне 2020 г., выявлено увеличение диаметра целевых очагов в легких по сравнению с маем 2019 г. (рис. 2).

Комплексная оценка целевых и нецелевых метастатических очагов после перерыва в лечении представлена в табл. 2.

Согласно стандартным подходам при прогрессировании заболевания на фоне 1-й линии таргетной терапии необходимы отмена текущего режима лечения и назначение терапии 2-й линии. Однако в данном случае перед специалистами встал вопрос: «Не продолжить ли текущий режим терапии, несмотря на прогрессирование заболевания, принимая во внимание отсутствие лечения у пациента около 2 мес в связи с развитием НЯ III степени тяжести?» С учетом клинической выгоды от применения препарата до развития НЯ, а также того факта, что Снд целевых очагов, несмотря на увеличение их диаметров по сравнению с наилучшим ответом, не достигла исходных размеров, на онкологическом консилиуме принято решение о продолжении терапии ленватинибом в дозе, редуцированной до 20 мг/сут.

В ходе дальнейшего наблюдения за пациентом и выполнения контрольных обследований установлена стаби-

лизация заболевания, НЯ III степени тяжести и выше не зафиксированы. Пациент получал ленватиниб в течение 33 мес. Уровень ТГ за это время снизился с 2480 до 169 нг/мл.

Заключение

Представленный клинический случай показывает необходимость этапного подхода к лечению пациентов с прогрессирующим метастатическим радиойодрефрактерным ДРЩЖ. На всех этапах терапии нужна слаженная работа мультидисциплинарной команды в составе онкологов, радиологов, рентгенологов, эндокринологов, кардиологов, дерматологов, нефрологов, врачей общей практики и других специалистов.

Важно отметить, что оценку скорости прогрессирования заболевания и выбор целевых очагов следует выполнять в соответствии с критериями RECIST 1.1, что позволит вовремя начать системную терапию и поддерживать контроль над опухолью. В случае выявления прогрессирования заболевания и назначения таргетной терапии ленватинибом лечащему врачу необходимо информировать пациента о способах применения препарата, схемах его дозирования, прогнозируемых НЯ и способах их профилактики и возможной коррекции. Таким образом, удастся предотвратить необоснованную отмену препарата или редуциацию его дозы и, соответственно, улучшить показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на фоне проводимого лечения.

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

- Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
- Sacks W., Braunstein G.D. Evolving approaches in managing radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2014;20(3):263–75. DOI: 10.4158/EP13305.RA
- Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии радиойодрезистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2014;(3):4–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9 Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2014;(3):4–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9
- Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2):100–19. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119 Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of head and neck tumors. *Practical recommendations RUSSCO, part 1. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2):100–19. (In Russ.).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma. Version 4.2023. August 16, 2023. NCCN. Published online 2023. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2706
- Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_2 Differentiated thyroid cancer. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_2 (In Russ.).
- Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *Engl J Med* 2015;372(19):621–30. DOI: 10.1056/NEJMc1503150
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0. Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14QuickReference_5x7.pdf

Вклад авторов

Е.В. Бородавина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.Ю. Шуринов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;

В.В. Крылов: редактирование статьи, научное руководство исследованием.

Authors' contributions

E.V. Borodavina: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), review of publications on the topic of the article, article writing;

A.Yu. Shurinov: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article;

V.V. Krylov: article editing, scientific guidance of the research.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке ООО «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 03.03.2025. **Принята к публикации:** 19.03.2025. **Опубликована онлайн:** 25.03.2025.

Article submitted: 03.03.2025. **Accepted for publication:** 19.03.2025. **Published online:** 25.03.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-47-55>

Илеоцекальный отдел кишечника как альтернативный пластический материал для восстановления пищепроводной и голосовой функций у онкологических больных после ларингэктомии (обзор литературы)

А.М. Свирновская, М.В. Ратушный, А.П. Поляков

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

Контакты: Анастасия Максимовна Свирновская anastlipn@gmail.com

Илеоцекальный отдел кишечника представляет собой перспективный пластический материал для одномоментного восстановления пищепроводной и голосовой функций у онкологических пациентов после ларинг- и ларингфарингэктомии. Преимущество использования данного аутотрансплантата перед альтернативными висцеральными ауто-трансплантатами заключается в его анатомо-функциональных особенностях, наличии собственного однонаправленного клапана, который способствует прохождению воздуха из трахеи в глотку, предотвращает регургитацию пищи и слюны в дыхательные пути и тем самым обеспечивает восстановление голосовой функции без необходимости применения дополнительных устройств.

В обзоре проанализировано применение подвздошно-толстокишечного аутотрансплантата в реконструкции аэродигестивного тракта, описаны его преимущества перед другими методами, а также показана роль данного подхода в улучшении качества жизни пациентов. Также представлены исторические аспекты, технические особенности, факторы, влияющие на выбор методики, и результаты клинических исследований, подтверждающие эффективность и надежность этого метода реконструкции.

Ключевые слова: илеоцекальный отдел кишечника, подвздошно-толстокишечный аутотрансплантат, ларингэктомия, реконструкция гортани, реконструкция глотки

Для цитирования: Свирновская А.М., Ратушный М.В., Поляков А.П. Илеоцекальный отдел кишечника как альтернативный пластический материал для восстановления пищепроводной и голосовой функций у онкологических больных после ларингэктомии (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2025;15(1):47–55.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-47-55>

Ileocecal intestine as an alternative material for restoration of esophageal and vocal functions in cancer patients after laryngectomy (literature review)

A.M. Svirnovskaya, M.V. Ratushnyi, A.P. Polyakov

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

Contacts: Anastasia Maksimovna Svirnovskaya anastlipn@gmail.com

The ileocolon flap is a promising plastic material for one-stage restoration of the nutrition and voice functions in cancer patients after laryngectomy and laryngopharyngectomy. The advantage of using this flap over alternative visceral flaps is its anatomical and functional features, the presence of its own one-way valve that assists in the passage of air from the trachea to the pharynx, prevents regurgitation of food or saliva into the respiratory tract and thereby ensures the restoration of vocal function without the need for additional devices. This review analyzes the use of ileocolon flap in the reconstruction of the upper aerodigestive tract, its advantages over other methods, as well as the

role of this approach in improving the quality of life of patients. Historical aspects, technical features, factors influencing the choice of technique, and the results of clinical studies confirming the effectiveness and reliability of this reconstruction method are considered.

Keywords: ileocecal intestine, ileocolon flap, laryngectomy, laryngeal reconstruction, pharyngeal reconstruction

For citation: Svirnovskaya A.M., Ratushnyy M.V., Polyakov A.P. Ileocecal intestine as an alternative material for restoration of esophageal and vocal functions in cancer patients after laryngectomy (literature review). *Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(1):47–55. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-47-55>

Введение

Среди злокачественных опухолей лор-органов рак гортаноглотки по распространенности занимает 2-е место после рака гортани. В 2023 г. в Российской Федерации впервые выявлены 6372 новых случая злокачественных новообразований гортани и 2228 новых случаев злокачественных опухолей гортаноглотки [1]. Рака гортани I–II стадии впервые диагностирован в 41,8 % случаев, III стадии – в 29,5 %, IV стадии – в 27,7 %. Летальность в течение 1 года с момента установления диагноза «рак гортани» составила 22 %. От опухолей гортани в 2023 г. умерли 3384 больных [2]. Впервые выявленный рак глотки I–II стадии составляет 17,4 %, III стадии – 27,3 %, IV стадии – 54,7 %. Более чем в 90 % случаев диагностируют плоскоклеточный рак (ороговевающий, неороговевающий и др.) разной степени дифференцировки.

Лечение пациентов со злокачественными опухолями гортани и гортаноглотки представляет собой большую проблему, что связано с преобладанием больных с заболеванием III–IV стадии. При местно-распространенном раке на сегодняшний день вариантом выбора является ларингэктомия с циркулярной резекцией гортаноглотки и формированием стом на шее. Восстановление дефекта после резекции гортаноглотки и шейного отдела пищевода остается одной из самых сложных задач для хирурга головы и шеи. Идеальная реконструкция должна восстановить анатомию, обеспечить нормальные глотание (без аспирации), речь и дыхание. Следовательно, хирургическое вмешательство при раке гортани и гортаноглотки III–IV стадии следует рассматривать в первую очередь как радикальный метод, а оптимальная реконструкция должна сохранять качество жизни пациентов на протяжении всего периода лечения.

Местные кожные аутоотрансплантаты используют редко в связи с необходимостью проведения многоэтапных операций, ограниченной продолжительностью потенциальной реконструкции и высоким риском развития послеоперационных осложнений, таких как образование свищей, стриктур и некроз пластического материала [3–4]. В то же время при восстановлении глотки и шейного отдела пищевода с помощью различных кожных и кожно-мышечных аутоотрансплантатов неблагоприятным фактором является рост волос в сторону просвета вновь сформированного органа.

Адаптация неоднородных тканей (слизистая оболочка глотки с кожей) обуславливает высокую частоту несостоятельности швов с формированием вторичных фарингостом и глоточных свищей, а также развития стриктур [5]. По данным D.M. Stein и соавт., после операции соблюдение специальной диеты необходимо в 91 % случаев [6].

Применение аутоотрансплантатов из фрагментов органов желудочно-кишечного тракта имеет несколько преимуществ перед использованием покровных аутоотрансплантатов: благодаря схожему гистологическому строению слизистых оболочек процесс заживления протекает быстрее и эффективнее. Кроме того, висцеральный аутоотрансплантат образует замкнутую пищеводную трубку, что снижает вероятность возникновения свищей в послеоперационный период [7].

Применение свободных аутоотрансплантатов тонкой кишки, впервые описанное в 1959 г. B. Seidenberg и соавт. [8], является «золотым стандартом» реконструкции глотки [9–12].

Голосовая реабилитация после ларингэктомии

Первые успехи в восстановлении речи у пациентов после ларингэктомии были достигнуты в середине XIX в. Методом голосовой реабилитации тогда было обучение эзофагеальной речи [13]. Этот способ основывается на управляемом выбросе воздуха из пищевода для создания звука. Однако обучение эзофагеальной речи требовало длительной адаптации, было трудоемким и подходило не всем пациентам. В середине XX в. стали популярными электрогортани, которые обеспечивали механическую вибрацию для формирования звука. Несмотря на простоту использования, искусственность звучания и необходимость ручного управления ограничивали их применение.

Прорыв в голосовой реабилитации произошел в 1972 г. благодаря работе E. Mozolewski и соавт., которые предложили метод создания трахеозофагеального свища между трахеей и пищеводом. Эта технология предполагала создание канала между трахеей и пищеводом и установку голосового протеза. Протез позволял направлять воздух из легких в пищевод для создания звука. Это значительно упростило реабилитацию, сделав процесс восстановления голоса более доступным и эффективным [14].

Первые голосовые протезы были временными устройствами: их удаляли и повторно устанавливали сами пациенты. Современные протезы являются постоянными и заменяются медицинскими специалистами при необходимости. В последние десятилетия разработаны различные модели голосовых протезов из полимерных материалов, обладающих высокой биосовместимостью. Эти устройства отличаются большими долговечностью и адаптивностью к анатомическим особенностям пациента, снижают давление, необходимое для фонации, а также лучше защищены от механических повреждений и роста биопленки [15–19].

В 2023 г. A. Maniaci и соавт. сравнили 3 вида голосовой реабилитации: трахеопищеводную пункцию, сопровождающуюся установкой голосового протеза, пищеводную речь и использование электрогортани. Авторы оценили качество жизни пациентов, функциональные характеристики каждого метода, эффективность коммуникации, удовлетворенность больных и факторы, определяющие выбор метода, такие как демографическая характеристика больных, стадия и анамнез заболевания. Результаты исследования показали, что трахеопищеводная пункция с голосовым протезом обеспечивает наиболее оптимальное качество жизни и удовлетворенность пациентов. При использовании голосового протезирования наблюдались лучшие разборчивость речи, качество голоса и легкость в общении по сравнению с применением электрогортани или пищеводной речи. Несмотря на то что при обучении пищеводной речи отмечались худшие качество речи и функциональные результаты, этот метод голосовой реабилитации обеспечивал снижение финансовых затрат, упрощал уход за пациентами и самообслуживание больных на отсроченном этапе. Использование электрогортани оказалось наименее предпочтительным вариантом из-за неоптимальных разборчивости речи и качества голоса. Основными факторами, влияющими на выбор метода голосовой реабилитации, были возраст, пол пациентов, стадия заболевания и предыдущее лечение. Предпочтения больных существенно влияли на выбор оптимального метода голосовой реабилитации после ларингэктомии. Авторы отмечают также важность учета особенностей пациентов [20].

Кроме того, результаты исследования S. Cocuzza и соавт. демонстрируют важность мультидисциплинарного подхода. Только совместная работа хирургов, логопедов и психологов позволяет добиться оптимальных результатов [21]. Авторы оценили качество жизни пациентов, связанное с голосом, прошедших реабилитацию после ларингэктомии, и особое внимание уделили состоянию трахеозофагеальной фистулы. Исследование было направлено на анализ факторов, влияющих на голосовую функцию, физическое и психологическое состояние больных с голосовым протезом. Для оценки удовлетворенности пациентов их голосом и качеством

жизни использовали опросники. Также были проанализированы данные о частоте развития осложнений, связанных с протезом, таких как протекание голосового протеза или инфицирование. Частота протекания протеза составила около 20–30 %, что обусловлено изменениями тканей вокруг него и техническими особенностями его установки. Частота развития инфекционных осложнений была на уровне 10–15 %, включая локальные инфекции и кандидозное поражение тканей вокруг фистулы. По мнению авторов, голосовая реабилитация с использованием протеза является ключевым элементом восстановления пациентов после ларингэктомии. Однако его успех зависит от тщательного наблюдения и индивидуального подхода к больным, способствующих минимизации риска возникновения осложнений и улучшению качества жизни [21].

G. Molteni и соавт. провели ретроспективное исследование, в ходе которого оценили частоту развития послеоперационных осложнений, голосовую функцию и качество жизни пациентов, которым с 2014 по 2020 г. проведено голосовое протезирование. По мнению авторов, качество жизни больных после обширных резекций имеет первостепенное значение, особенно после ларингфарингэктомии, когда требуется сложная реконструкция пищевода с использованием висцеральных аутоотрансплантатов. Голосовое протезирование является единственным вариантом восстановления голоса в этой группе больных. Критериям включения в исследование соответствовали 7 пациентов, но 2 из них умерли до заполнения анкет. Интраоперационных осложнений после голосового протезирования отмечено не было. В 4 (57,1 %) случаях возникли отсроченные осложнения; все они были устранены консервативным способом. Разборчивое произношение было достигнуто у всех пациентов. Максимальные время фонации и интенсивность голоса составили $5,42 \pm 3,27$ с и $65,20 \pm 5,45$ дБ соответственно [22].

В 2011 г. L. Giordano и соавт. провели исследование, в ходе которого оценили качество жизни и степень удовлетворенности пациентов их голосом после ларингэктомии с голосовым протезированием. Этот метод голосовой реабилитации продемонстрировал эффективность у высокомотивированных больных [23]. В 2019 г. авторы провели исследование, целью которого было выяснить, сохраняется ли у этих пациентов удовлетворенность протезами с течением времени, а также оценить долгосрочные последствия и возможные недостатки голосового протезирования. Согласно полученным данным четкость, громкость, тон и беглость со временем немного улучшились, при этом большее число больных воспринимали эти параметры как хорошие или приемлемые. Однако различия не были статистически значимыми. Несмотря на эффективность данного вида голосовой реабилитации,

3 (20 %) пациента рассматривали возможность удаления голосового протеза или говорили, что они не выбрали бы этот тип голосовой реабилитации [24].

В связи с этим наиболее оптимальной альтернативой реконструкции аэродигестивного тракта с целью одномоментного восстановления пищепроводной и голосовой функций является применение аутотрансплантата из илеоцекального отдела кишечника. Свободный подвздошно-толстокишечный аутотрансплантат — единственный аутотрансплантат, восстанавливающий голосовую трубку с собственным однонаправленным клапаном, который способствует прохождению воздуха из трахеи в глотку и предотвращает регургитацию пищи и слюны в дыхательные пути с возможностью самоочищения [25].

Реконструкция аэродигестивного тракта подвздошно-толстокишечным аутотрансплантатом

Свободный подвздошно-толстокишечный аутотрансплантат впервые описан в 1992 г. Н. Kawahara и соавт. После перемещения кишечного сегмента в реципиентное ложе слепая кишка была анастомозирована с глоткой проксимально, а восходящая толстая кишка — с оставшейся частью пищевода. При этом варианте хирургической реконструкции подвздошная кишка анастомозируется с шейным отделом трахеи, выполняя функцию трахеоглоточного воздушного шунта, а илеоцекальный клапан предотвращает попадание пищи и жидкости в трахею. Для дыхания на передней стенке трахеи оформляется окончатая трахеостома. Затем подвздошная кишка полностью анастомозируется «конец в конец» с трахеей. Данный вид реконструкции использован в 6 случаях. Не было зарегистрировано ни одного некроза аутотрансплантата, однако 1 пациенту потребовалась повторная операция по причине перегиба венозного анастомоза. От полиорганной недостаточности и рецидива заболевания умерли 2 больных. Остальные 4 пациента вернулись к нормальному пероральному питанию, у 5 из 6 пациентов восстановлен голос [26].

В 1999 г. А. Sartoris и соавт. описали использование антиперистальтического свободного подвздошно-толстокишечного аутотрансплантата у пациентов, которые перенесли ларингфарингэктомию (рис. 1). В этих случаях восходящую толстую кишку фиксировали снизу к пищеводу, а слепую кишку анастомозировали с ротоглоткой. Также авторы усилили констрикцию илеоцекального клапана, применив 1–2 ряда швов Ламбера вдоль фрагмента подвздошной кишки [27].

В 2000 г. G. Susso и соавт. разработали детубуляризованный свободный подвздошно-толстокишечный аутотрансплантат, который был оптимальным в случаях ларингфарингэктомии с сохранением задней стенки глотки (рис. 2). При этом сегмент толстой кишки

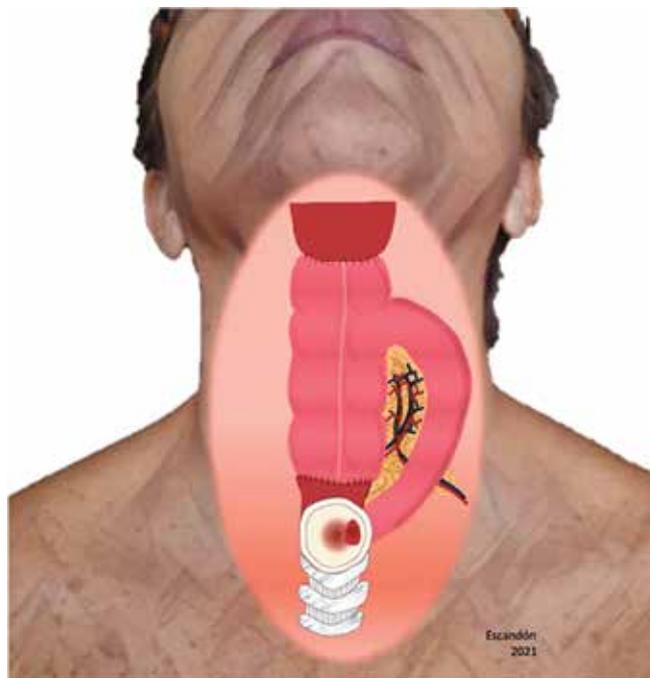


Рис. 1. Схема реконструкции аэродигестивного тракта подвздошно-толстокишечным аутотрансплантатом при циркулярном дефекте гортаноглотки после ларингфарингэктомии [25]

Fig. 1. Scheme of the aerodigestive tract reconstruction by an ileocolon flap in a circular defect of the hypopharynx after laryngopharyngectomy [25]

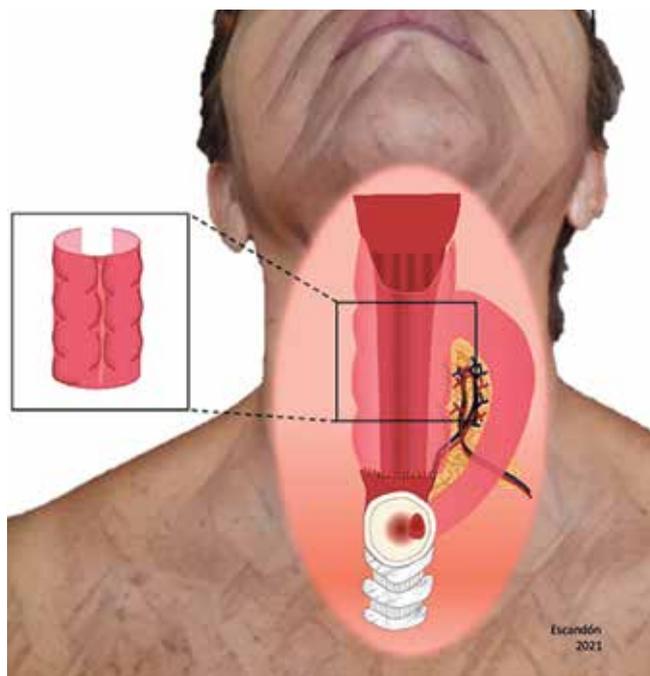


Рис. 2. Схема реконструкции аэродигестивного тракта подвздошно-толстокишечным аутотрансплантатом при частичном дефекте гортаноглотки после ларингэктомии с резекцией и сохранением задней стенки глотки [25]

Fig. 2. Scheme of the aerodigestive tract reconstruction by an ileocolon flap in a partial defect of the hypopharynx after laryngectomy with resection and preservation of the posterior pharyngeal wall [25]

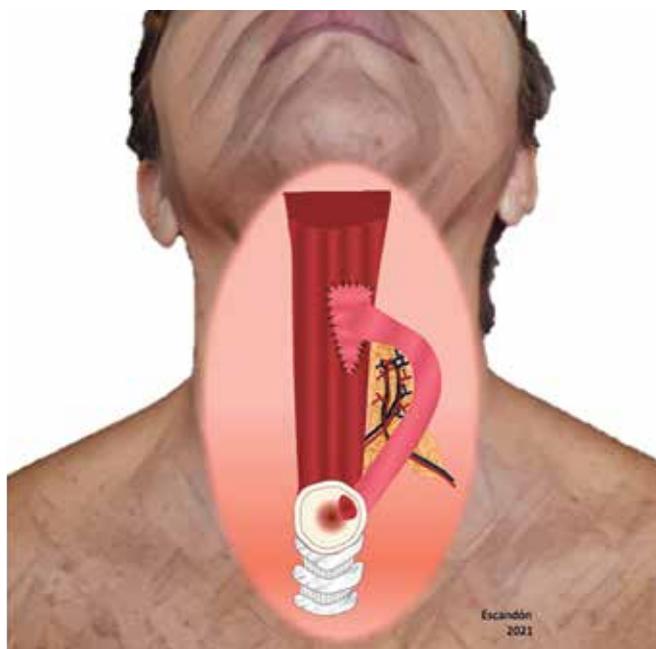


Рис. 3. Схема реконструкции аэродигестивного тракта свободным подвздошно-толстокишечным аутотрансплантатом после стандартной ларингэктомии [25]

Fig. 3. Scheme of the aerodigestive tract reconstruction by a free ileocolon flap after standard laryngectomy [25]

разделен вдоль свободного края кишки и затем фиксирован к задней стенке глотки, а проксимальный и дистальный анастомозы выполнены обычным способом. В послеоперационном периоде у 3 пациентов зарегистрированы такие осложнения, как эрозивно-геморрагический гастрит (1 (12,5 %) случай), формирование слюнного свища (1 (12,5 %) случай) и несостоятельность артериального анастомоза через 12 ч после операции (1 (12,5 %) случай). Восстановление функции глотания отмечалось через 18–38 дней после операции. Для достижения адекватного уровня разборчивости речи в течение 3–4 дней проводились тренировки, в ходе которых пациентов обучали пальцевому закрытию трахеостомы и правильному направлению воздушного потока. Ни у одного из 8 больных не отмечена аспирация пищи или жидкости [28].

Подвздошно-толстокишечный аутотрансплантат, описанный в 2003 г. М. Kobayashi и соавт., включал частично резецированную слепую кишку в сочетании с терминальным отделом подвздошной кишки (рис. 3). Он был оптимальным выбором у пациентов, которые перенесли только ларингэктомию. Аутотрансплантат фиксировали к передней стенке глотки. Фонация восстановлена с помощью анастомоза подвздошной кишки к проксимальному концу трахеи. Диаметр терминального отдела подвздошной кишки был уменьшен путем наложения 3–4 дополнительных швов на серозную оболочку кишечника. Данная методика применена у 7 пациентов, однако 1 из них умер на 26-й день

после операции в связи с перфорацией сонной артерии. Все 6 больных смогли глотать без каких-либо проявлений аспирации через 2 нед после хирургического вмешательства и начали говорить через 3 нед после него, при этом специального обучения не проводили, пациенты учились говорить самостоятельно [29].

В 2018 г. S.H. Chen и соавт. сообщили о реконструкции глотки и пищевода с восстановлением функции голоса с помощью подвздошно-толстокишечного аутотрансплантата, которая была проведена с 1998 по 2017 г. 205 пациентам. Приживаемость аутотрансплантата составила 97 % (199/205), что доказало эффективность и безопасность использованной методики. Повторное обследование после операции потребовалось 7 пациентам. Один больной умер от пневмонии через 13 дней после операции. У 5 пациентов отмечена ранняя послеоперационная диарея, которая купировалась с помощью консервативного лечения в течение 1 мес. После операции глоточные свищи развились в 5,4 % случаев. У 6 пациентов возникла несостоятельность швов в области анастомоза толстой кишки с шейным отделом пищевода. У 78 % больных функция глотания была полностью или частично восстановлена, у 22 % наблюдались трудности в глотании или невозможность глотать. Среднее максимальное время фонации составило 11 (3–27) с, средняя высота голоса — 105 (94–176) Гц, его средняя громкость — 56 (46–75) Гц. У 17 пациентов оценено качество жизни с использованием опросника качества жизни при онкологической патологии (Quality of Life Questionnaire — Core 30, QLQ-C30), разработанного Европейской организацией лечения и исследования рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC). Средний возраст больных этой группы составил 49 (35–69) лет, средний период наблюдения — 22 (6–72) мес. Через 4 нед у 16 (94 %) пациентов восстановилась функция глотания, у 12 (71 %) наблюдалась разборчивость речи от умеренной до отличной. У 3 больных появились симптомы спаечной непроходимости, 2 из них с целью ее купирования потребовалось проведение энтеролизиса. У 1 пациента из-за сильного кашля разошлись послеоперационные швы в области передней брюшной стенки, что было устранено хирургически без последующего рецидива [30].

По мнению авторов, голосовая функция связана с конечной длиной подвздошной кишки. «Проанализированы случаи со стратификацией длины подвздошной кишки и оценкой качества голоса. Анализ связи длины подвздошной кишки и качества голоса показал, что оптимальной для его восстановления является кишка длиной 10 см. По мнению авторов, правильное укорочение ее сегмента может улучшить громкость голоса и повысить максимальное время фонации [31].

F. Lo Torto и соавт. описали особенности применения подвздошно-толстокишечного аутотрансплантата

требуется ежедневная гигиена голосового протеза, включая санацию после каждого приема пищи. Скопление пищи или слюны вокруг голосового протеза может вызвать местную инфекцию, при этом применение подвздошно-толстокишечного аутоотрансплантата исключает риск развития местных бактериальных

или микозных осложнений. Это указывает на то, что использование подвздошно-толстокишечного аутоотрансплантата является более надежным методом, обеспечивающим хорошие функциональные результаты при реконструкции аэродигестивного тракта и восстановлении голосовой и пищевогоодной функций.

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. The state of cancer care in Russia in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 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, 2024. 276 с. Malignant neoplasms in Russia, 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. Peracchia A., Bardini R., Ruol A. et al. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. *Hepatogastroenterology* 1990;37(4):371–5.
4. McCarthy C.M., Kraus D.H., Cordeiro P.G. Tracheostomal and cervical esophageal reconstruction with combined deltopectoral flap and microvascular free jejunal transfer after central neck exentration. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(5):1304–10. DOI: 10.3390/ijerph17124605
5. Решетов И.В. Реконструктивная и пластическая хирургия опухолей головы и шеи. *Практическая онкология* 2003;4(1):9–14. Reshetov I.V. Reconstructive and plastic surgery of tumors of the head and neck. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2003;4(1):9–14. (In Russ.).
6. Stein D.M., Schuller D.E. Advantages of pectoralis myocutaneous flap pharyngeal reconstruction. *Laryngoscope* 1989;99(7 Pt 1): 691–6. DOI: 10.1288/00005537-198907000-00005
7. Остринская Т.В., Жуманкулов А.М., Анисимова А.В. Реконструкция постоперационных дефектов при опухолях гортаноглотки и шейного отдела пищевода. *Опухоли головы и шеи* 2017;7(3):39–46. Ostrinskaya T.V., Zhumankulov A.M., Anisimova A.V. Reconstruction of postoperative defects in tumors of the laryngopharynx and cervical esophagus. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2017;7(3):39–46. (In Russ.).
8. Seidenberg B., Rosenak S.S., Hurwitt E.S., Som M.L. Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment. *Ann Surg* 1959;149(2):162–71. DOI: 10.1097/0000658-195902000-00002
9. Hanson R.P., Chow T.K., Feehan E. et al. Analysis of functional results and quality of life following free jejunal flaps for reconstruction after upper aerodigestive neoplastic resection: the St James’s experience. *JPRAS* 2007;60(6):577–82. DOI: 10.1016/j.bjps.2006.11.012
10. Koh H.K., Tan N.C., Tan B.K., Ooi A.S.H. Comparison of outcomes of fasciocutaneous free flaps and jejunal free flaps in pharyngolaryngoesophageal reconstruction. *Ann Plast Surg* 2019;82(6):646–52. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001776
11. Bouhadana G., Azzi A.J., Gilardin, M.S. The ideal flap for reconstruction of circumferential pharyngeal defects: A systematic review and meta-analysis of surgical outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021;74(8):1779–90. DOI: 10.1016/j.bjps.2021.03.042
12. Elaldi R., Gorphe P., Kolb F. et al. Swallowing outcomes over time after total pharyngolaryngectomy and free flap reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2023;82:21–6. DOI: 10.1016/j.bjps.2023.04.006
13. Reynaud A.A.M. Observation sur une fistule aérienne, avec occlusion complète de la partienférieure du larynx, pour servir à l’histoire de la phonation. *Gaz méd Paris* 1841;9:583–5.
14. Mozolewski E. Surgical rehabilitation of voice and speech following laryngectomy. *Otolaryngol Pol* 1972;26(6):653–61. (In Polish).
15. Hancock K., Houghton B., Van As-Brooks C. J., Coman W. First clinical experience with a new non-indwelling voice prosthesis (Provox® NID™) for voice rehabilitation after total laryngectomy. *Acta Oto-Laryngologica* 2005;125(9):981–90. DOI: 10.1080/00016480510043486
16. Hilgers F.J., Ackerstaff A.H., Jacobi I. et al. Prospective clinical phase II study of two new indwelling voice prostheses (Provox Vega 22.5 and 20 Fr) and a novel anterograde insertion device (Provox Smart Inserter). *Laryngoscope* 2010;120(6):1135–43. DOI: 10.1002/lary.20925
17. Schuldt T., Ovari A., Dommerich S. The costs for different voice prostheses depending on the lifetime. *Laryngorhinootologie* 2013;92(6):389–93. DOI: 10.1055/s-0033-1337951
18. Graville D., Gross N., Andersen P. et al. The long-term indwelling tracheoesophageal prosthesis for alaryngeal voice rehabilitation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(3):288–92. DOI: 10.1001/archotol.125.3.288
19. Vlantis A.C., Gregor R.T., Elliot H., Oudes M. Conversion from a non-indwelling to a Provox2 indwelling voice prosthesis for speech rehabilitation: Comparison of voice quality and patient preference. *J Laryngol Otol* 2003;117(10):815–20. DOI: 10.1258/002221503770716278
20. Maniaci A., La Mantia I., Mayo-Yóñez M. et al. Vocal rehabilitation and quality of life after total laryngectomy: state-of-the-art and systematic review. *Prosthesis* 2023;5(3):587–601. DOI: 10.3390/prosthesis5030041
21. Cocuzza S., Maniaci A., Grillo C. et al. Voice-related quality of life in post-laryngectomy rehabilitation: tracheoesophageal fistula’s wellness. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(12):4605. DOI: 10.3390/ijerph17124605
22. Molteni G., Fulco J., Gazzini L. et al. Prosthetic voice rehabilitation after laryngoesophagectomy: surgical and functional outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279(8):4085–92. DOI: 10.1007/s00405-022-07251-8
23. Giordano L., Toma S., Teggi R. et al. Satisfaction and quality of life in laryngectomees after voice prosthesis rehabilitation. *Folia Phoniatr Logop* 2011;63(5):231–6. DOI: 10.1159/000323185
24. Galli A., Giordano L., Biafora M. et al. Voice prosthesis rehabilitation after total laryngectomy: are satisfaction and quality of life maintained over time? *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2019;39(3):162–8. DOI: 10.14639/0392-100X-2227
25. Escandón J.M., Santamaría E., Prieto P.A. et al. Reconstruction of pharyngolaryngeal defects with the ileocolon free flap:

- a comprehensive review and how to optimize outcomes. *Arch Plast Surg* 2022;49(3):378–96. DOI: 10.1055/s-0042-1748652
26. Kawahara H., Shiraishi T., Yasugawa H. et al. A new surgical technique for voice restoration after laryngopharyngoesophagectomy with a free ileocolic graft: preliminary report. *Surgery* 1992;111(5):569–75.
27. Sartoris A., Succo G., Mioli P., Merlino G. Reconstruction of the pharynx and cervical esophagus using ileocolic free autograft. *Am J Surg* 1999;178(04):316–22. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00177-4
28. Succo G., Mioli P., Merlino G., Sartoris A. New options for aerodigestive tract replacement after extended pharyngolaryngectomy. *Laryngoscope* 2000;110(10 Pt 1):1750–5. DOI: 10.1097/00005537-200010000-00036
29. Kobayashi M., Onozuka N., Fukuda A. et al. New surgical technique for primary and secondary voice restoration using a free ileocecal patch graft after total laryngectomy. *Surg Today* 2003;33(11):817–22. DOI: 10.1007/s00595-003-2616-1
30. Chen H.C., Ciudad P., Chen S.H., Agko M. Thirty-five years of single surgeon experience in the reconstruction of esophagus and voice with free ileocolon flap following total pharyngolaryngectomy. *J Surg Oncol* 2018;117(3):459–68. DOI: 10.1002/jso.24864
31. Amendola F., Chen S.H., Chen H.C. Voice tube shortening in voice reconstruction with ileo-colon FLAP: technical tips for a safe revision and improvement of voice quality. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021;74(6):1355–401. DOI: 10.1016/j.bjps.2020.12.038
32. Lo Torto F., Manrique O.J., Ciudad P. et al. Pearls and pitfalls of voice reconstruction after pharyngolaryngectomy using the ileocolon free flap. *Microsurgery* 2017;37(5):453–4. DOI: 10.1002/micr.30059
33. Lo Torto F., Ribuffo D., Manrique O.J. et al. Simultaneous restoration of swallowing and voice function with ileocolon free flap. *J Craniofac Surg* 2020;31(4):916–8. DOI: 10.1097/SCS.00000000000006274
34. Lin K.K., Chen H.C., Chen S.H. Comparison of ileocolon flap and jejunum flap for voice reconstruction. *Microsurgery* 2023;43(4):420–1. DOI: 10.1002/micr.31049
35. Chen H.C., Patel H., Chen Y.C. et al. Talking jejunum: a new, safe technique for voice reconstruction using free-jejunum transfer. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(1):336–40. DOI: 10.1097/01.PRS.0000035715.63041.2F

Вклад авторов

А.М. Свирновская: подбор источников литературы, написание текста статьи, научное редактирование;
М.В. Ратушный, А.П. Поляков: обзор литературы по теме статьи, анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

Authors' contributions

A.M. Svirnovskaya: literature review on the topic of the article, article writing, scientific editing;
M.V. Ratushniy, A.P. Polyakov: review of the literature on the topic of the article, data analysis and interpretation, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Свирновская / A.M. Svirnovskaya: <https://orcid.org/0009-0006-1299-9319>
М.В. Ратушный / M.V. Ratushniy: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2725>
А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.

Funding. State budget financing.

Статья поступила: 14.02.2025. **Принята к публикации:** 06.03.2025. **Опубликована онлайн:** 25.03.2025.

Article submitted: 14.02.2025. **Accepted for publication:** 06.03.2025. **Published online:** 25.03.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-56-66>

Анатомические варианты строения клиновидной пазухи и типы ее пневматизации

М.В. Нерсесян^{1,2}, Х. Газаль¹, В.И. Попадюк¹¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;²Центр хирургии головы и шеи АО «Ильинская больница»; Россия, 143421 Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2**Контакты:** Марина Владиславовна Нерсесян nermarina@yahoo.com,
Хишам Газаль Hichamghazal5592@gmail.com

Несмотря на значительные достижения в оториноларингологии и лучевой диагностике, клиновидная пазуха была и остается предметом интереса ученых-ринологов во всем мире. Это связано, в первую очередь, с бурным развитием эндоскопической хирургии клиновидной пазухи и основания черепа и эндоскопической нейрохирургии, благодаря которому стали возможны трансфеноидальные хирургические вмешательства при различной патологии селлярной и околоселлярной локализаций. Клиновидная пазуха чрезвычайно вариабельна по строению и пневматизации, что зачастую затрудняет проведение хирургических вмешательств. Считается, что при некоторых видах ее пневматизации эндоскопическая сфенотомия и трансфеноидальные операции противопоказаны в связи с высоким риском развития осложнений.

В статье представлены варианты пневматизации клиновидной пазухи и ее расположение относительно соседних сосудисто-нервных структур при различных типах строения. Данные, содержащиеся в этой работе, позволят лучше понять анатомию клиновидной пазухи, что важно для детального планирования эндоскопической сфенотомии и трансфеноидальных операций. Это поможет повысить эффективность хирургических вмешательств и избежать развития тяжелых осложнений, с которыми сопряжены операции на основании черепа.

Ключевые слова: клиновидная пазуха, анатомическое строение клиновидной пазухи, пневматизация клиновидной пазухи, классификация пневматизации клиновидной пазухи, сфеноидит, эндоскопическая сфенотомия, трансфеноидальная хирургия, осложнение сфенотомии, осложнение трансфеноидальной хирургии, селлярная локализация

Для цитирования: Нерсесян М.В., Газаль Х., Попадюк В.И. Анатомические варианты строения клиновидной пазухи и типы ее пневматизации. Опухоли головы и шеи 2025;15(1):56–66.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-56-66>

Anatomical variations of the sphenoid sinus structure and types of its pneumatization

M. V. Nersesyan^{1,2}, H. Ghazal¹, V. I. Popadyuk¹¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;²Center of Head and Neck Surgery of the Ilyinskaya Hospital; Bld. 2, 2 Rublevskoe Predmest'e, Glukhovo Village, Krasnogorsk 143421, Russia**Contacts:** Marina Vladislavovna Nersesyan nermarina@yahoo.com,
Hisham Ghazal Hichamghazal5592@gmail.com

Despite the achievements in otorhinolaryngology and radiology, the sphenoid sinus has been and still remains to be subject of interest for rhinologists in all over the world. This is primarily is due to the rapid development of endoscopic surgery of the sphenoid sinus, skull base and of endoscopic neurosurgery, which made transphenoidal approach possible for excision of various pathology the sellar and parasellar location. The sphenoid sinus is extremely variable in its development and pneumatization, which often make the surgery difficult to perform. Therefore, it is consider that, both endoscopic sphenotomy and transsphenoidal surgeries are contraindicated in some types of sphenoid sinus pneumatization due to the high risk of complications.

A detailed analysis of sphenoid sinus pneumatization variants, its relationship with neighboring neurovascular structures is presented in our paper. The presented data will allow for a better understanding of its anatomy, which is important for the detailed planning of endoscopic sphenotomy and transsphenoidal operations. This will help increasing the surgical efficiency by avoiding severe complications associated with surgery of the base of the skull region.

Keywords: sphenoid sinus, anatomical variations of sphenoid sinus, sphenoid sinus pneumatization, classification of sphenoid sinus, sphenoiditis, endoscopic sphenotomy, transsphenoidal surgery, complication of sphenotomy, complication of transsphenoidal surgery, cellular location

For citation: Nersesyan M.V., Ghazal H, Popadyuk V.I. Anatomical variations of the sphenoid sinus structure and types of its pneumatization. Head and Neck Tumors 2025;15(1):56–66. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-56-66>

Введение

Долгое время клиновидную пазуху (КП) называли «забытым синусом» [1]. Это было связано, во-первых, с неспецифической симптоматикой сфеноидитов, во-вторых, с глубоким расположением КП, что не позволяет визуализировать ее патологию в ходе обычной риноскопии, в-третьих, со сложностями интерпретации данных рентгенологического исследования из-за наложения на просвет КП костей лицевого скелета, височных костей и основания черепа при обычной рентгенографии [2, 3]. С внедрением новых технологий, таких как спиральная компьютерная томография (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), различные патологические состояния КП и соседних с ней структур стали диагностироваться значительно лучше [4].

Строение КП является чрезвычайно вариабельным и зависит от возраста пациента. Большой интерес представляют исследования, посвященные анализу ее строения с учетом популяции, возраста и пола пациентов [5–7].

Результаты фундаментального исследования, проведенного С.А. Проскуряковым, показали, что КП представляет собой самостоятельно развивающуюся полость, поскольку ее зачаток обнаружен даже у 3-месячных младенцев. По данным других авторов, пневматизация этой пазухи у детей 6 мес начинается в области соустьев и распространяется в нижнем, заднем и латеральном направлениях. Одни исследователи считают, что полная пневматизация карманов КП продолжается и после завершения пубертатного периода [8, 9], другие полагают, что ее рост происходит в течение всей жизни, особенно активно в 30–40 лет [10, 11]. По данным К. Yonetsu и соавт., после 4-го десятилетия жизни объем пневматизации КП начинает снижаться и на 7-м десятке составляет около 2/3 своего максимального уровня [12]. Е. Bilgir и İ. Ş Bayrakdar не выявили значимых различий в распространенности типа пневматизации КП между мужчинами и женщинами, но обнаружили, что сельлярный тип чаще встречается у мужчин [13].

Внедрение эндоскопических эндоназальных методов ознаменовало прорыв в хирургии сфеноидитов [14]. В настоящее время при различных новообразованиях сельлярной и околосельлярной локализаций активно применяется эндоскопическая хирургия основания черепа, в частности трансфеноидальная [15, 16].

Вместе с тем получено довольно много данных о развитии тяжелых осложнений после хирургических вмешательств, выполняемых по поводу таких опухолей [17–19].

Строение КП чрезвычайно вариабельно и остается объектом изучения ринологов. Большой интерес представляют варианты строения КП и ее расположение относительно соседних жизненно важных структур, таких как зрительный нерв (ЗН), внутренние сонные артерии (ВСА), гипофиз, и различные патологические состояния КП и соседних с ней структур [20]. Выявление возможной взаимосвязи этих параметров при планировании эндоскопических трансфеноидальных операций имеет большое значение для выбора наиболее безопасного доступа с целью предотвращения развития хирургических осложнений [21].

Цель работы — изучение различных вариантов пневматизации КП и варианты расположения соседних нейроваскулярных структур относительно КП в зависимости от этого.

Мы проанализировали исследования из баз данных eLABRARY и PubMed за период с января 2006 г. по декабрь 2024 г. Поиск проводился по ключевым словам «пневматизация клиновидной пазухи», «классификация пневматизации клиновидной пазухи», “classification of the sphenoid sinus”, “pneumatization of the sphenoid sinus”. Выбраны публикации, в которых представлены данные пациентов 18 лет и старше с полностью развитой КП, а также 4 статьи, в которых приводились статистические данные и были использованы ранее описанные классификации. Из анализа исключены исследования, посвященные изучению развития КП и вариантов ее пневматизации у детей с учетом возраста, строения околоносовых пазух у животных, а также описания клинических случаев.

В результате из 360 найденных источников отобраны 15 исследований (10 зарубежных и 5 российских авторов).

Типы строения клиновидной пазухи в зависимости от ее пневматизации

Наиболее популярной классификацией пневматизации КП является классификация С.А. Hamberger, которая разработана более 50 лет назад [22]. Она основывается на анализе пневматизации в сагиттальной плоскости относительно турецкого седла. Согласно ей выделяют 3 типа пневматизации КП: сельлярную,

и преселлярную и конхальную. При селлярном типе КП наиболее пневматизирована, ее задняя стенка заходит за границу передней стенки турецкого седла. При преселлярном типе задняя стенка КП граничит с передней стенкой турецкого седла. При конхальном типе КП маленького размера (<1 см), минимально пневматизирована, ее задняя стенка не граничит с турецким седлом. Обычно при такой пневматизации наблюдается большой объем губчатой кости в области тела клиновидной кости [23].

Конхальный тип пневматизации КП исторически считался противопоказанием для использования трансфеноидального доступа к турецкому седлу [8]. Однако с внедрением в клиническую практику интраоперационной навигационной системы некоторые авторы стали рассматривать возможность применения доступа через раковинную (конхальную) непневматизированную КП. Вместе с тем исследователи подчеркивают, что показания к ним должны быть ограничены только небольшими опухолями, располагающимися исключительно интраселлярно [24, 25]. Считается, что конхальный тип КП является противопоказанием для расширенного доступа [26].

Классификация С.А. Hamberger получила широкое распространение, поскольку использовалась при планировании трансфеноидальных операций [27]. Наиболее благоприятным для их проведения считается селлярный тип пневматизации КП, поскольку турецкое седло является основным ориентиром при данных хирургических вмешательствах. К тому же при таком строении КП легче определить каналы ВСА и ЗН [28]. При менее пневматизированных или чрезмерно пневматизированных КП очень трудно идентифицировать турецкое седло [29]. При конхальном типе пневматизации доступ осложняется необходимостью высверли-

вания губчатой кости тела клиновидной кости, а также близостью к ВСА и ЗН и затруднениями в определении их каналов. Это обуславливает высокий риск ранения ВСА и ЗН как на этапе создания доступа, так и во время удаления опухоли [30].

В основе еще одной классификации пневматизации КП, разработанной С. Güldner, лежит классификация С.А. Hamberger с той разницей, что в нее добавлен еще один тип пневматизации – постселлярный [27]. При постселлярной пневматизации КП ее задняя стенка находится за задней стенкой турецкого седла. Варианты пневматизации КП, согласно данной классификации, представлены на рис. 1.

Интерес представляют исследования пневматизации КП, проведенные в различных этногеографических группах. Авторы выявили наиболее часто встречающиеся анатомические вариации КП у разных народов [31–33]. Так, селлярный тип пневматизации КП наиболее распространен среди азиатов, малазийцев и хорватов. По данным А. Vaezi и соавт., он отмечен в 73,8 % случаев, по данным Н.К. К. Tap и соавт. – в 55 %, по данным D.L. Daniels и соавт. – в 77,3 % [8, 34, 35]. Результаты исследования А. Madiha и соавт. показали, что у пациентов из Египта преобладает преселлярный тип пневматизации КП [36]. Он также наиболее распространен среди иракского (74,8 % случаев) [37], турецкого (80,2 % случаев) и непальского (52 % случаев) населения [38, 39]. По данным разных авторов, в России чаще всего встречаются постселлярный (68 % случаев) [23] и селлярный (59,46 % случаев) типы пневматизации КП [40].

Развитие эндоскопической эндоназальной хирургии основания черепа привело к тому, что на сегодняшний день КП является доступом к опухолям не только селлярной, но и супраселлярной локализации, а также к более латерально расположенным

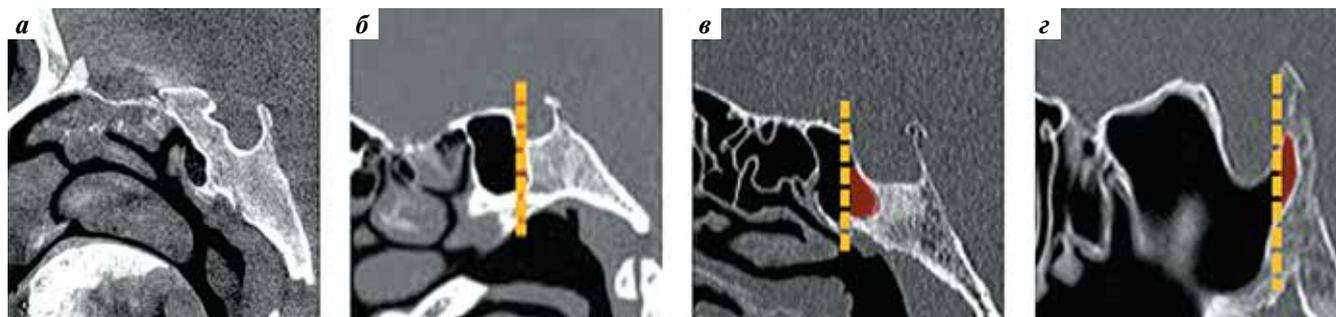


Рис. 1. Типы пневматизации клиновидной пазухи по классификациям С.А. Hamberger и С. Güldner: а – конхальный тип (аксиальная проекция); б – преселлярный тип (желтая пунктирная линия обозначает заднюю границу клиновидной пазухи, которая является передней стенкой турецкого седла); в – селлярный тип (пневматизация обозначена красным цветом, она выходит за пределы желтой пунктирной линии, ограничивающей переднюю стенку турецкого седла); г – постселлярный тип (пневматизация обозначена красным цветом, она выходит за пределы желтой пунктирной линии, ограничивающей заднюю стенку турецкого седла)

Fig. 1. Types of pneumatization of the sphenoid sinus per classifications by С.А. Hamberger and С. Güldner: а – conchal type (axial projection); б – presellar type (yellow dashed line follows the posterior border of the sphenoid sinus serving as the anterior wall of the sella turcica); в – sellar type (pneumatization is shown in red, it exceeds the boundaries of the yellow dashed line delimiting the anterior wall of the sella turcica); г – postsellar type (pneumatization is shown in red, it exceeds the boundaries of the yellow dashed line delimiting the posterior wall of the sella turcica)

новообразованиям (например, в пещере Меккеля, кавернозном синусе, овальном отверстии и средней черепной ямке (СЧЯ)) [41–43].

Ключом к успеху таких операций является их четкое планирование на основе данных об особенностях расположения анатомо-топографических структур этой локализации. Для выбора наилучшего доступа к КП и областям, граничащим с ней, разработаны несколько новых классификаций ее пневматизации [44, 34]. Согласно классификации, созданной в 2009 г. J. Wang и соавт., выделяют 6 типов строения КП в зависимости от ее пневматизации [30]:

- 1) тип тела клиновидной кости, при котором пневматизация не выходит за пределы ее тела;
- 2) латеральный тип, при котором размеры КП простираются латерально от линии, соединяющей медиально видиев канал (ВК) и круглое отверстие (foramen rotundum, FR). Преимуществом этого типа пневматизации при трансфеноидальной хирургии является наличие точки входа в СЧЯ через соединение переднего края латеральной крыловидной пластинки и большого крыла клиновидной кости. Осуществление расширенного латерального доступа в данном случае проще, так как КП имеет более тонкие костные стенки. Это облегчает идентификацию структур крылонебной и подвисочной ямок, снижает риск ранения подглазничного нерва (V2) и верхнечелюстной артерии [26]. Вместе с тем чрезмерная пневматизация КП может обнажить кавернозный синус и жизненно важные структуры, такие как ВСА и ЗН, каналы которых при латеральном типе пневматизации КП могут находиться в полости пазухи, а ее латеральной границей оказывается СЧЯ. При данном типе пневматизации риск ранения жизненно важных структур чрезвычайно высок [30];
- 3) кливальный (задний, или постселлярный) тип, при котором пневматизация КП выходит за пределы задней стенки гипофизарной ямки в коронарной плоскости. Такой тип является наиболее удобным для трансназального подхода к задней черепной ямке из-за более тонкой кости ската [30];
- 4) тип малого крыла клиновидной кости, также называемый верхним типом (optico-carotid, или tuberculum recesses), при котором пневматизация КП выражена, распространяется на малое крыло и может доходить до верхнего клиновидного отростка. При этом типе существует более высокий риск повреждения ЗН или канала ВСА, особенно когда пневматизация распространяется на передний клиновидный отросток;
- 5) передний тип, при котором передняя стенка КП располагается в переднебоковом направлении и выходит за пределы клиновидного гребня. При этом типе важно идентифицировать клиновидное

углубление (sphenoid recess), под которым обычно располагаются клиновидно-небное отверстие и основнонебная артерия [45]. Знание расположения сосудов поможет избежать сильного кровотечения при сфенотомии [46];

- б) комбинированный тип, при котором в одной пазухе проявляются черты двух и более типов пневматизации КП.

Данная классификация представлена на рис. 2.

А. Vaezi и соавт. в 2015 г. предложили простую классификацию строения КП в зависимости от пневматизации в латеральной (коронарной) плоскости. Типы пневматизации выделяли с учетом линии, проходящей через середину VC, и линии, проходящей через середину круглого отверстия (FR). Эта классификация позволяет определить расстояние между VC и FR и возможный размер хирургического окна, ведущего к основанию черепа, при различных типах строения КП [34]. По этой классификации выделяют 3 типа пневматизации КП:

- тип I (пре-видиев, pre-vedian), при котором пневматизация КП распространяется от средней линии до медиального края VC. В этом случае пневматизация крыловидного кармана полностью отсутствует, иными словами, наблюдается отсутствие бокового углубления (lateral recess), а видиев нерв (VN) и V2 находятся глубоко в теле клиновидной кости, т. е. их каналы не выступают в полость КП. При таком варианте для того, чтобы обнажить структуры, проходящие через крылонебную ямку, например клиновидно-небную артерию (arteria sphenopalatina), и идентифицировать VN, требуются чрезмерное высверливание большого костного массива и широкое открытие крылонебной щели. При этом, чтобы попасть в FR и оттуда в СЧЯ, придется пожертвовать VN;
- тип II (пре-ротундальный, pre-rotundum), при котором пневматизация КП достигает медиального края FR. При этом типе наблюдается частичная пневматизация крыловидного кармана и частично распознаются выступы BVN и V2, а также легко идентифицируется паракливальный отдел ICA. Таким образом, для доступа к пещере Меккеля, FR и СЧЯ требуется высверливание небольшого костного массива;
- тип III (постротундальный, post-rotundum), при котором пневматизация КП распространяется латерально и впереди. При таком строении КП крыловидный карман обширно пневматизирован, а VN и V2 существенно выступают в просвет пазухи и легко визуализируются. Обычно при этом типе наблюдается пневматизация большого крыла. Для расширенного доступа к основанию черепа (к таким структурам, как пещера Меккеля и FR) требуется небольшая резекция кости, при этом увеличиваются шансы на сохранение VN.

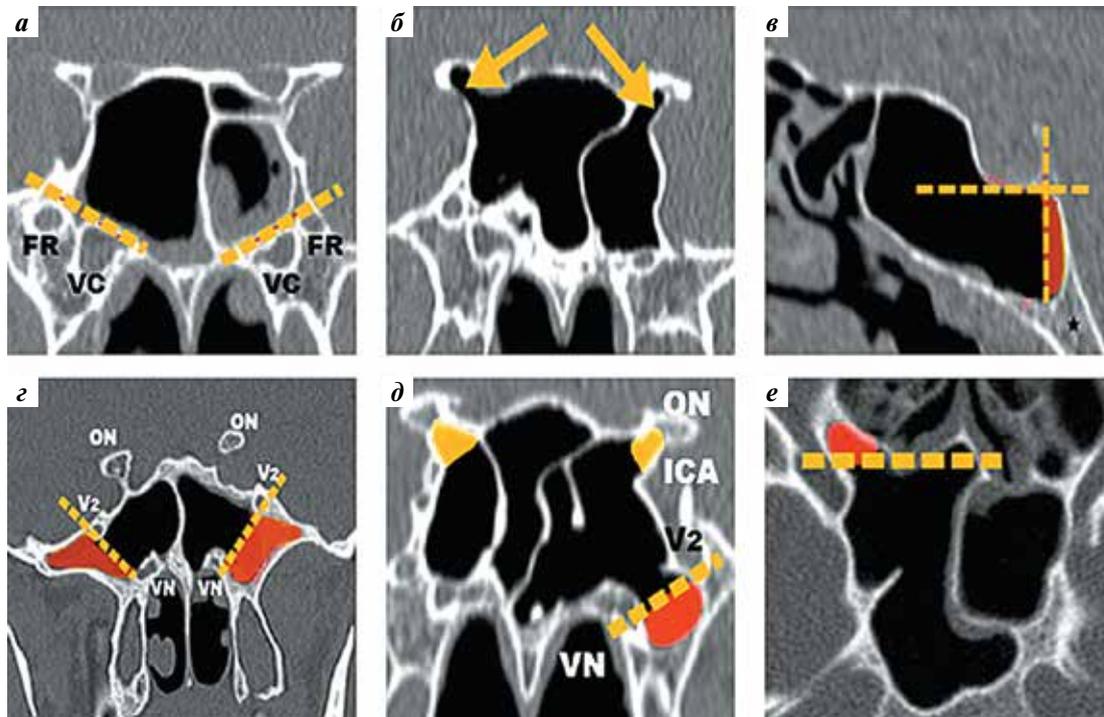


Рис. 2. Типы пневматизации клиновидной пазухи по классификации J. Wang и соавт.: а – тип тела клиновидной кости; б – тип малого крыла клиновидной кости (желтыми стрелками обозначены оптико-каротидные углубления); в – кливальный тип (пневматизация обозначена красным цветом, черной звездочкой – скат); г – латеральный тип (пневматизация выделена красным цветом); д – комбинированный тип (пневматизация левого малого крыла клиновидной кости обозначена желтым цветом, латеральная пневматизация – красным; е – передний тип (пневматизация обозначена красным цветом). FR – foramen rotundum, круглое отверстие; VC – видиев канал; VN – видиев нерв; V2 – канал 2-й ветви V черепного нерва, который проходит через FR; ON – зрительный нерв; ICA – внутренняя сонная артерия

Fig. 2. Types of pneumatization of the sphenoid sinus per classification by J. Wang et al.: а – body type sphenoid bone; б – sphenoid bone lesser wing type (yellow arrows show the opticocarotid recesses); в – clival type (pneumatization is shown in red, black asterisk shows the clivus); г – lateral type (pneumatization is shown in red); д – combined type (pneumatization of the left lesser wing of the sphenoid bone is shown in yellow, lateral pneumatization in red); е – anterior type (pneumatization is shown in red). FR – foramen rotundum; VC – vidian canal; VN – vidian nerve; V2 – the channel of the 2nd branch of the V cranial nerve, which passes through FR; ON – optic nerve; ICA – internal carotid artery

Классификация A. Vaezi и соавт. представлена на рис. 3.

В 2021 г. E. Bilgir и соавт. предложили новую, довольно сложную, классификацию пневматизации КП. Согласно ей выделяют 12 типов пневматизации [13]. За основу авторы взяли классификации J. Wang и соавт. и H. Tarek и соавт. [46]. E. Bilgir и соавт. расширили классификацию Wang J. и соавт., разделив латеральный, передне-задний и скатовый типы на подтипы.

Авторы выделяют 5 подтипов передне-заднего типа пневматизации КП (конхальный, преселлярный, селлярный, постселлярный и передний), размеры и условные пределы пневматизации при которых аналогичны тем, что представлены в классификации J. Wang и соавт. [30].

Передний тип пневматизации КП разделен на 3 подтипа: комбинированный с преселлярным, комбинированный с селлярным и комбинированный с постселлярным распространениями [13].

В зависимости от степени пневматизации КП относительно двух горизонтальных плоскостей, проходя-

щих через дно турецкого седла и переднюю стенку канала VN, выделены 4 подтипа постселлярного типа:

- 1) субдорзальный (subdorsum), располагающийся центрально и ограниченный межплоскостной областью;
- 2) дорзальный (dorsum), локализующийся над верхней плоскостью;
- 3) окципитальный (occipital), располагающийся под нижней плоскостью;
- 4) полный скатовый (full clival), локализующийся в обеих плоскостях (рис. 4, 5).

При латеральном типе пневматизации КП был добавлен нижний тип пневматизации, который, в свою очередь, подразделен на 4 подтипа:

- тип I – пневматизация ниже тела клиновидной кости (inferior body type) ограничена линией между VN и FR;
- тип II – пневматизация ниже большого крыла (greater wing inferior), пневматизация большого крыла клиновидной кости;
- тип III – нижне-птеригοидная (pterygoid inferior) пневматизация;

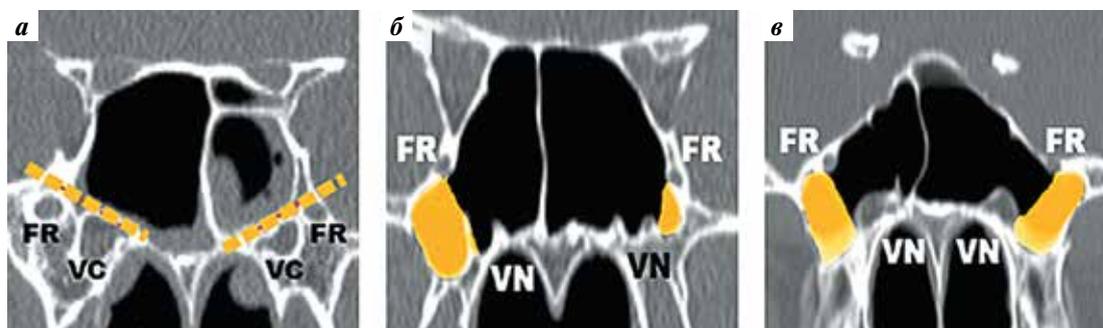


Рис. 3. Типы пневматизации клиновидной пазухи по классификации A. Vaezi и соавт.: а – пре-видиев тип (отсутствие бокового углубления с двух сторон); б – пре-ротундальный тип (желтым цветом обозначена частичная пневматизация крыловидного кармана слева); в – постротундальный тип (желтым цветом обозначена выраженная пневматизация латеральных карманов). FR – foramen rotundum, круглое отверстие; VC – видиев канал; VN – видиев нерв

Fig. 3. Types of pneumatization of the sphenoid sinus per classification by A. Vaezi et al.: a – post-rotundum type (absence of the lateral recesses on two sides); б – pre-rotundum type (partial pneumatization of the sphenoid sinus on the left is shown in yellow); в – pre-vedian type (marked pneumatization of the lateral recesses is shown in yellow). FR – foramen rotundum; VC – vidian canal; VN – vidian nerve

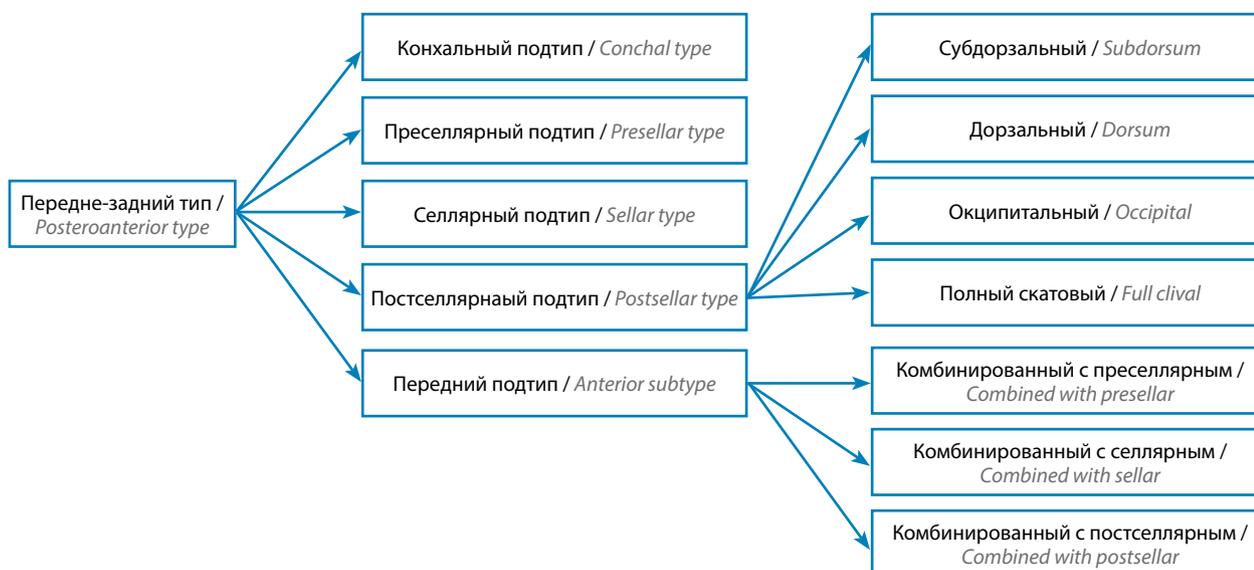


Рис. 4. Типы пневматизации клиновидной пазухи по классификации E. Bilgir и соавт. (передне-заднее направление)

Fig. 4. Types of pneumatization of the sphenoid sinus per classification by E. Bilgir et al. (posteroanterior direction)

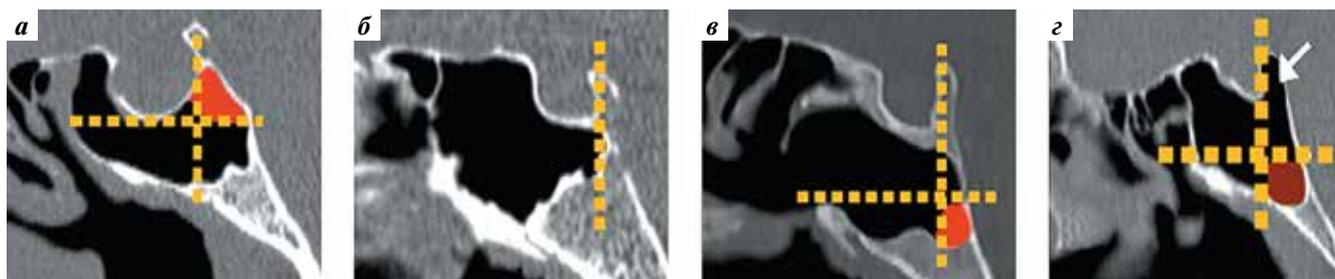


Рис. 5. Подтипы постселлярного типа пневматизации клиновидной пазухи в сагиттальной проекции по классификации E. Bilgir и соавт. (передне-заднее направление): а – дорзальный подтип (пневматизация обозначена красным цветом); б – субдорзальный подтип; в – окципитальный подтип (пневматизация обозначена красным цветом – располагается ниже желтой горизонтальной пунктирной линии, проходящей через переднюю стенку видиева канала); г – полный скатовый тип (пневматизация за задней стенкой турецкого седла – указана белой стрелкой)

Fig. 5. Subtypes of postsellar type of pneumatization of the sphenoid sinus in the sagittal projection per classification by E. Bilgir et al. (posteroanterior direction): a – dorsum subtype (pneumatization is shown in red); б – subdorsum subtype; в – occipital subtype (pneumatization is shown in red, is located below the yellow horizontal dashed line passing through the anterior wall of the vidian canal); г – full clival type (pneumatization behind the posterior wall of the sella turcica, shown by a white arrow)



Рис. 6. Типы пневматизации клиновидной пазухи по классификации E. Bilgir и соавт. (латеральное направление)

Fig. 6. Types of pneumatization of the sphenoid sinus per classification by E. Bilgir et al. (lateral direction)

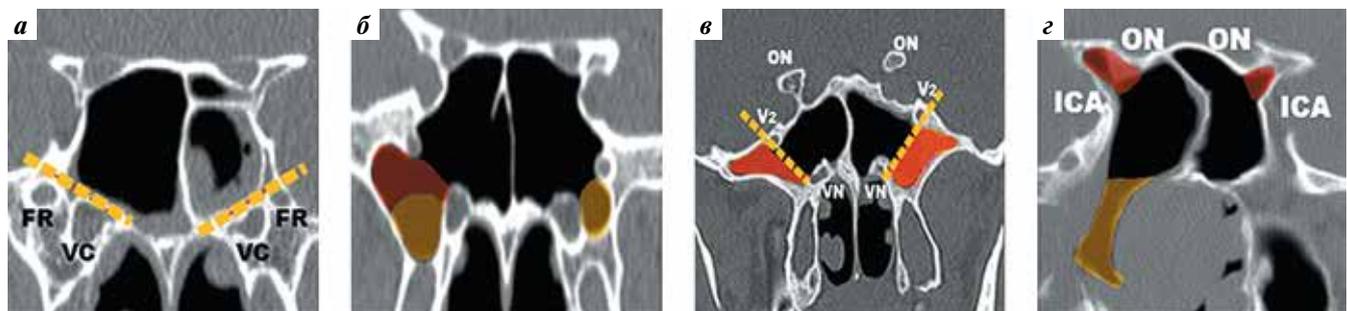


Рис. 7. Подтипы нижнего типа пневматизации клиновидной пазухи по классификации E. Bilgir и соавт. (латеральное направление): а – пневматизация ниже тела клиновидной кости; б – пневматизация ниже большого крыла слева (выделена желтым цветом) и полная латеральная пневматизация справа (пневматизация большого крыла выделена красным цветом, крыловидный тип – желтым цветом); в – нижне-птеригoidная пневматизация (обозначена красным цветом); г – комбинированная пневматизация: малого крыла (выделена красным цветом) + нижняя (выделена желтым цветом) + полная пневматизация справа. VN – видиев нерв; VC – видиев канал; FR – foramen rotundum, круглое отверстие; V2 – канал 2-й ветви V черепного нерва, который проходит через FR; ON – зрительный нерв; ICA – внутренняя сонная артерия

Fig. 7. Subtypes of inferior type of pneumatization of the sphenoid sinus in the sagittal projection per classification by E. Bilgir et al. (lateral direction): а – inferior sphenoid body pneumatization; б – greaterwing inferior pneumatization in the left (shown in yellow) and full lateral pneumatization on the right (pneumatization of the greater wing is shown in red, sphenoid body in yellow); в – pterygoid inferior pneumatization (red); г – combined pneumatization: of the lesser wing (red) + inferior (yellow) + full pneumatization on the right. VN – vidian nerve; VC – vidian canal; FR – foramen rotundum; V2 – the channel of the 2nd branch of the V cranial nerve, which passes through FR; ON – optic nerve; ICA – internal carotid artery

- тип IV – полная латеральная (full lateral), КП и большое крыло полностью пневматизированы (рис. 6, 7).

Частота встречаемости вариантов (типов и подтипов) пневматизации по классификации E. Bilgir и соавт. [13] представлена в табл. 1.

В российской литературе долгое время использовалась классификация пневматизации КП В.С. Майковой-Строгоновой и Д.Г. Рохлина, разработанная в 1955 г. [47]. Авторы выделили 5 степеней пневматизации КП в сагиттальной плоскости:

- I степень – отсутствие пневматизации;
- II степень – пневматизация передней трети тела клиновидной кости;
- III степень – пневматизация до середины дна турецкого седла;
- IV степень – пневматизация до уровня задней стенки дна турецкого седла;
- V степень – пневматизация всего тела клиновидной кости и спинки турецкого седла.

Е.Н. Чегкалова и соавт. в 2011 г. предложили новую классификацию пневматизации КП в зависимости

Таблица 1. Частота встречаемости типов и подтипов пневматизации клиновидной пазухи по классификации E. Bilgir и соавт.

Table 1. Distribution of types and subtypes of sphenoid sinus pneumatization per the classification by E. Bilgir et al.

Тип пневматизации Pneumatization type	Количество клиновидных пазух Number of sphenoid sinuses	
	n	%
Преселлярный тип Presellar type	35	22,4
Латеральный тип Lateral type	46	29,5
Пневматизация ниже большого крыла Greaterwing pneumatization	8	5,1
Нижне-птеригоидная пневматизация Pterygoid inferior pneumatization	28	18,0
Комбинированный с преселлярной пневматизацией Combined with presellar pneumatization	10	6,4
Полный скатовый тип Full clival type	33	21,1
Дорзальный тип Dorsum type	11	7,0
Субдорзальный тип Subdorsum type	7	4,0
Окципитальный тип Occipital type	6	3,5
Комбинированный с постселлярной пневматизацией Combined with postsellar pneumatization	9	5,7
Пневматизация малого крыла Lesserwing pneumatization	11	7,0
Передний тип пневматизации с подтипами Anterior pneumatization type with subtypes	10	6,4
Комбинированный тип Combined type	21	13,4

от степени ее развития, которую можно применять и у детей [40]. На ее основе выделены 6 типов пневматизации КП:

- тип I – агенезия КП, пазуха отсутствует;
- тип II – гипогенезия КП, она определяется в виде зачатка;

- тип III – КП расположена в теле клиновидной кости. В зависимости от варианта пневматизации в сагитальном направлении выделены 3 подтипа: подтип I – КП расположена в передней трети тела клиновидной кости, не распространяется далее колена ВСА; подтип II – КП расположена в теле кости, под гипофизарной ямкой до сонной борозды на уровне клиновидного язычка; подтип III – КП занимает все тело клиновидной кости на своей стороне;
- тип IV – гипергенезия КП, пазуха расположена в теле кости и занимает более 2/3 его объема, в том числе в сочетании с избыточным развитием пневматизации ее карманов;
- тип V – КП с выступами или карманами (нижне-боковой; верхне-боковой; крыловидный), ее пневматизация распространяется на спинку турецкого седла, максиллярно, рострально или (при более глубоком распространении) перегородочно, заднезатылочно, этмоидально, супраорбитально;
- тип VI – многокамерная КП (с полными или неполными перегородками).

Данная классификация позволяет точнее определить локализацию патологического процесса в КП при сфеноидитах и то, на какие структуры он может распространиться [40].

Знание индивидуальной анатомии пациента имеет большое значение в хирургии КП и основания черепа и во многих случаях позволяет избежать фатальных осложнений [46–49].

Объем КП зависит в том числе и от расположения межпазушной перегородки, которая может отсутствовать, присутствовать (одна или несколько), располагаться в различных направлениях: медианно, латерально, при этом заканчиваясь на каналах ЗН или ВСА (рис. 8).

В литературе представлены результаты ряда исследований на эту тему. Частота внедрения межпазушной перегородки в канал ВСА варьирует: по данным разных авторов, она составляет от 4,9 до 89 % [50–52]. Согласно результатам исследования J.H. Cho и соавт. межпазушная перегородка заканчивается на канале ЗН в 20 % случаев, на канале ВСА – в 16 % [53]. По данным B. Unal и соавт., она заканчивается на канале ЗН в 18 % случаев [41]. Аналогичные результаты представлены P. Carrabianca и соавт. Согласно им межпазушная перегородка заканчивается на канале ВСА в 20 % случаев [54].

N. Stokovic и соавт., S. Şimşek и соавт. и C. Güldner и соавт. выявили взаимосвязь: с увеличением степени пневматизации КП увеличивается степень погружения прилегающих нервно-сосудистых структур в полость КП [27, 39, 55] (рис. 9).

Таким образом, по мере появления новых направлений в хирургии основания черепа разрабатывались различные классификации пневматизации КП. Представленные в статье данные имеют большое значение

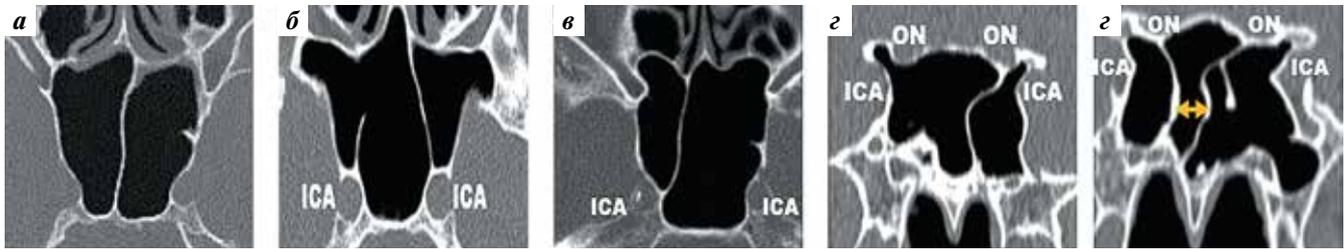


Рис. 8. Варианты соотношения сосудисто-нервных структур в зависимости от пневматизации клиновидной пазухи и положения межпазушной перегородки: а – межпазушная перегородка расположена медианно; б – межпазушная перегородка заканчивается на канале левой внутренней сонной артерии (ICA); в – межпазушная перегородка заканчивается на канале правой ICA; г – межпазушная перегородка заканчивается на канале левого зрительного нерва (ON); д – множественные перегородки (или сфено-этмоидальные клетки Оноди) справа (обозначены желтой стрелкой)
Fig. 8. Variants of relationships between neurovascular structures depending on sphenoid sinus pneumatization and position of the intersinus septum: а – intersinus septum is located medially; б – intersinus septum ends in the left internal carotid artery (ICA) canal; в – intersinus septum ends in the right ICA canal; г – intersinus septum ends in the left optic nerve (ON) canal; д – multiple septa (or sphenothmoidal Onodi cells) on the right (shown by yellow arrow)

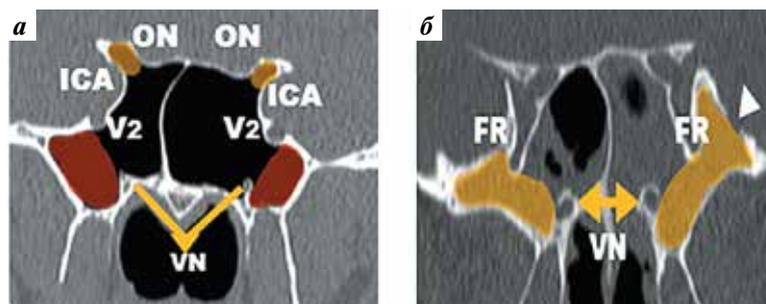


Рис. 9. Взаимосвязь погружения сосудисто-нервных структур и степени пневматизации клиновидной пазухи: а – двусторонняя комбинированная полная пневматизация переднего клиновидного отростка (пневматизация оптико-каротидного углубления обозначена желтым цветом, полная латеральная нижняя пневматизация – красным). Выпячивание каналов внутренней сонной артерии (ICA), зрительного нерва (ON), видиева нерва (VN) и круглого отверстия (FR) с обеих сторон; б – двусторонняя обширная пневматизация большого крыла (обозначена желтым цветом); полное выпячивание VN и канала 2-й ветви V черепного нерва, который проходит через FR (V2), в просвет клиновидной пазухи с обеих сторон, дефект латеральной костной стенки клиновидной пазухи слева
Fig. 9. Relationship between the depth of neurovascular structures and degree of sphenoid sinus pneumatization: а – bilateral combined full pneumatization of the anterior sphenoid process (pneumatization of the opticocarotid recess is shown in yellow, full lateral inferior pneumatization in red). Bulging of the internal carotid artery (ICA), optic nerve (ON), vidian nerve (VN) and foramen rotundum (FR) canals on both sides; б – bilateral extended pneumatization of the greater wing (yellow); full bulging of the VN and the channel of the 2nd branch of the V cranial nerve, which passes through FR (V2) into the sphenoid sinus on both sides, defect of the lateral bone wall of the sphenoid sinus on the left

для понимания анатомии КП, что необходимо при планировании доступа к граничащим с ней областям.

Заключение

Пневматизация КП чрезвычайно вариабельна. Она различается в зависимости от популяции, возраста и пола пациентов. Анатомическое строение КП для каждого конкретного пациента имеет особенности. Анатомические соотношения различных сосудисто-нервных структур и КП очень также отличаются разнообразием и зависят от степени ее пневматизации.

Чем более пневматизирована КП, тем вероятнее, что каналы крупных сосудов и нервов будут находиться в ее полости. Детальный анализ данных СКТ и МРТ в 3 проекциях и трехмерная реконструкция КП при планировании эндоскопических операций на основании черепа являются залогом успеха транссфеноидальной хирургии основания черепа, способствуют расширению ее возможностей, а также снижению риска развития фатальных операционных осложнений, с которыми сопряжены хирургические вмешательства в этой области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нерсесян М.В., Анютин Р.Г. Рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний клиновидной пазухи. Российская ринология 2004(2):19–22.
Nersesyan M.V., Anyutin R.G. X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of diseases of the sphenoid sinus. Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology 2004(2):19–22. (In Russ.).
2. Пискунов С.З., Пискунов Г.З., Лудин А.М. Изолированные поражения клиновидной пазухи. Курск, 2004.
Piskunov S.Z., Piskunov G.Z., Ludin A.M. Isolated lesions of the sphenoid sinus. Kursk, 2004. (In Russ.).

3. Ng Y.H., Sethi D.S. Isolated sphenoid sinus disease: differential diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19(1):16–20. DOI: 10.1097/moo.0b013e32834251d6
4. Мареев О.В., Мареев Г.О., Гутьнина М.Э., Максимова Д.А. Изучение индивидуальной изменчивости линейных размеров клиновидной пазухи. Здоровье и образование в XXI веке 2019;1. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnoy-izmenchivosti-lineynyh-razmerov-klinovidnoy-pazuhi> Mareev O.V., Mareev G.O., Gutynina M.E., Maksimova D.A. Study of individual variability of linear dimensions of the sphenoid sinus. *Health and education in the 21st century* 2019;1. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnoy-izmenchivosti-lineynyh-razmerov-klinovidnoy-pazuhi>
5. Thakur P., Potluri P., Kumar A. et al. Sphenoid sinus and related neurovascular structures-anatomical relations and variations on radiology-a retrospective study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;73(4):431–6. DOI: 10.1007/s12070-020-01966-y
6. Aijaz A., Ahmed H., Fahmi S. et al. A comprehensive computed tomographic analysis of pneumatization pattern of sphenoid sinus and their association with protrusion/dehiscence of vital neurovascular structure in a pakistani subgroup. *Turk Neurosurg* 2023;33(3):501–8. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.40154-22.3
7. Badran K., Tarifi A., Shatarat A. et al. Sphenoid sinus pneumatization: the good, the bad, and the beautiful. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279:4435–41. DOI: 10.1007/s00405-022-07297-8
8. Tan H.K.K., Ong Y.K., Teo M.S.K. et al. The development of sphenoid sinus in Asian children. *Int J Pediat Otorhinolaryngol* 2003;67(12):1295–302. DOI: 10.1016/j.ijporl.2003.07.012
9. Fujioka M., Young L.W. The sphenoidal sinuses: radiographic patterns of normal development and abnormal findings in infants and children. *Radiology* 1978;129(1):133. DOI: 10.1148/129.1.133
10. Гайворонский А.И., Гайворонский И.В., Яковлева А.А. и др. Особенности строения и рельефа стенок клиновидной пазухи по эндоскопии. Учетные записи СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2011;18(2):47–8. Gaivoronsky A.I., Gaivoronsky I.V., Yakovleva A.A. et al. Features of the structure and relief of the walls of the sphenoid sinus by endoscopy. *Uchetnye zapisi SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = Accounts of Pavlov St. Petersburg State Medical University* 2011;18(2):47–8. (In Russ.).
11. Сперанский В.С. Основы медицинской краниологии. М.: Медицина, 1988. 287 с. Speransky V.S. *Fundamentals of medical craniology*. Moscow: Meditsina, 1988. 287 p. (In Russ.).
12. Yonetsu K., Watanabe M., Nakamura T. Age-related expansion and reduction in aeration of the sphenoid sinus: volume assessment by helical CT scanning. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(1):179–82.
13. Bilgir E., Bayraktar İ.Ş. A new classification proposal for sphenoid sinus pneumatization: a retrospective radio-anatomic study. *Oral Radiol* 2021;37:118–24. DOI: 10.1007/s1282-020-00467-6
14. Гольбин Д.А. Применение эндоскопии в хирургии опухолей основания черепа. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2007;2:49–53. Golbin D.A. The use of endoscopy in surgery of tumors of the base of the skull. *Voprosy Neurohirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of Neurosurgery named after N.N. Burdenko* 2007;2:49–53. (In Russ.).
15. Sethi P.S., Pillary P.K. Endoscopic management of lesions of the sella turcica. *J Laryngol Otol* 1995;109(10):956–62. DOI: 10.1017/s0022215100131755
16. Gopal H.V. Endoscopic transnasal transsphenoidal pituitary surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;8:43–8.
17. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. и др. Передний расширенный трансфеноидальный эндоскопический эндоназальный доступ в хирургии краниофарингиом. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2013;77(3):13–20. Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M.A. et al. Anterior extended transsphenoidal endoscopic endonasal access in craniopharyngioma surgery. *Voprosy neurohirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of Neurosurgery named after N.N. Burdenko* 2013;77(3):13–20. (In Russ.).
18. Khanna A., Sama A. Managing complications and revisions in sinus surgery. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2019;7:79–86. DOI: 10.1007/s40136-019-00231-3
19. Ivan M.E., Iorgulescu J.B., El-Sayed I. et al. Risk factors for postoperative cerebrospinal fluid leak and meningitis after expanded endoscopic endonasal surgery. *J Clin Neurosci* 2015;22(1):48–54. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.08.009
20. Tavakoli M., Jafari-Pozve N., Aryanezhad S. Sphenoid sinus pneumatization types and correlation with adjacent neurovascular structures using cone-beam computed tomography. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;75(3):2245–50. DOI: 10.1007/s12070-023-03796-0
21. Fatihoglu E., Aydin S., Karavas E., Kantarci M. The pneumatization of the sphenoid sinus, its variations and relations with surrounding neurovascular anatomical structures. *Am J Otolaryngol* 2021;42(4):102958. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.102958
22. Fraioli B., Esposito V., Santoro A. et al. Transmaxillo-sphenoidal approach to tumors invading the medial compartment of the cavernous sinus. *J Neurosurg* 1995;82(1):63–9. DOI: 10.3171/jns.1995.82.1.0063
23. Зелева О.В., Зельтер П.М., Колсанов А.В. и др. Анатомические особенности клиновидной пазухи по данным компьютерной томографии: типы строения, соотношение с верхнечелюстными пазухами. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2021;29(1):13–20. DOI: 10.23888/PAVLOVJ202129113-20 Zeleva O.V., Zelter P.M., Kolsanov A.V. et al. Anatomical features of the sphenoid sinus according to computed tomography: types of structure, relation to the maxillary sinuses. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akad. I.P. Pavlova = Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlova* 2021;29(1):13–20. (In Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ202129113-20
24. Fatemi N., Dusick J.R., de Paiva Neto M.A., Kelly D.F. The endonasal microscopic approach for pituitary adenomas and other parasellar tumors: a 10-year experience. *Neurosurgery* 2008;63(4 Suppl. 2):244–56; discussion 256. DOI: 10.1227/01.NEU.0000327025.03975.BA
25. Romano A., Zuccarello M., van Loveren H.R., Keller J.T. Expanding the boundaries of the trans-sphenoidal approach: a micro anatomic study. *Clin Anat* 2001;14(1):1–9. DOI: 10.1002/1098-2353(200101)14:1<1::AID-CA1000>3.0.CO;2-3
26. Ong B.C., Gore P.A., Donnellan M.B. et al. Endoscopic sublabial trans-maxillary approach to the rostral middle fossa. *Neurosurgery* 2008;62(3 Suppl. 1):30. DOI: 10.1227/01.neu.0000317371.92393.33
27. Güldner C., Pistorius S.M., Diogo I. et al. Analysis of pneumatization and neurovascular structures of the sphenoid sinus using cone-beam tomography (CBT). *Acta Radiol* 2012;53(02):214–9. DOI: 10.1258/ar.2011.110381
28. Hamberger C.A., Hammer G., Norlen G. Transsphenoidal hypophysectomy. *Arch Otolaryngol* 1961;74:2–8. DOI: 10.1001/archotol.1961.00740030005002
29. Scuderi A.J., Harnsberger H.R., Boyer R.S. Pneumatization of the parasellar sinuses. Normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160(5):1101–4. DOI: 10.2214/ajr.160.5.8470585
30. Wang J., Bidari S., Inoue K. et al. Extensions of the sphenoid sinus: a new classification. *Neurosurgery* 2010;66(4):797–816. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367619.24800.B1
31. Refaat R., Basha M.A. The impact of sphenoid sinus pneumatization type on the protrusion and dehiscence of the adjacent neurovascular structures: a prospective MDCT imaging study. *Acad Radiol* 2020;27(6):132–9. DOI: 10.1016/j.acra.2019.09.005
32. Agam M.S., Zada G. Complications associated with transsphenoidal pituitary surgery: Review of the literature. *Neurosurg* 2018;65(1):69–73. DOI: 10.1093/neuros/nyy160

33. Famurewa O.C., Ibitoye B.O., Ameye S.A. et al. Sphenoid sinus pneumatization, septation, and the internal carotid artery: a computed tomography study. *Niger Med J* 2018;59(1):7–13. DOI: 10.4103/nmj.NMJ_138_18
34. Vaezi A., Cardenas E., Pinheiro-Neto C. et al. Classification of sphenoid sinus pneumatization: relevance for endoscopic skull base surgery. *Laryngoscope* 2015;125(3):577–81. DOI: 10.1002/lary.24989
35. Daniels D.L., Mark L.P., Ulmer J.L. et al. Osseous anatomy of the pterygopalatine fossa. *Am J Neuroradiol* 1998;19(8):1423–32.
36. Madiha A.E.S., Alaa A.R. Endoscopic anatomy of sphenoidal air sinus. *Bull Alex Fac Med* 2007;43:1021–6.
37. Abdalla M.A. Pneumatization patterns of human sphenoid sinus associated with the internal carotid artery and optic nerve by CT scan. *Rom J Neurol Rev Rom Neurol* 2020;19(4):244–51. DOI: 10.37897/RJN.2020.4.5
38. Nepal P.R., Karki K., Rajbanshi J.N. Types of sphenoid sinus pneumatization among nepalese population. *Eastern Green Neurosurg* 2020;2(3):14–8.
39. Şimşek S., İşlek A. Pneumatization of the sphenoid sinus is the major factor determining the variations of adjacent vital structures. *Egypt J Otolaryngol* 2014;40(2). DOI: 10.1186/s43163-023-00560-7
40. Unal B., Bademci G., Bilgili Y.K. et al. Risky anatomic variations of sphenoid sinus for surgery. *Surg Radiol Anat* 2006;28(2):195–201. DOI: 10.1007/s00276-005-0073-9
41. Theodosopoulos P.V., Guthikonda B., Brescia A. et al. Endoscopic approach to the infratemporal fossa: anatomic study. *Neurosurgery* 2010;66(1):196–202. DOI: 10.1227/01.NEU.0000359224.75185.43
42. Нерсесян М.В., Капитанов Д.Н., Зинкевич Д.Н. Дифференцированный подход к эндоскопическому удалению юношеских ангиофибром основания черепа. *Техника эндоскопических операций. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2017;23(3):17–34. Nersesyan M.V., Kapitanov D.N., Zinkevich D.N. Differentiated approach to endoscopic removal of juvenile angiofibromas of the base of the skull. The technique of endoscopic surgery. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2017;23(3):17–34. (In Russ.).
43. Шелеско Е.В., Черникова Н.А., Кравчук А.Д. и др. Эндоскопическая эндоназальная пластика дефектов основания черепа в области латерального кармана клиновидной пазухи: оценка компьютерных томограмм для планирования операций. *Вестник оториноларингологии* 2021;86(6):74–81. DOI: 10.17116/otorino20218606174 Shelesco E.V., Chernikova N.A., Kravchuk A.D. et al. Endoscopic endonasal repair of skull base defects in the area of the lateral pocket of the sphenoid sinus: evaluation of computed tomograms for surgery planning. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology* 2021;86(6):74–81. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20218606174
44. Kasemsiri P., Solares C.A., Carrau R.L. et al. Endoscopic endonasal transpterygoid approaches: anatomical landmarks for planning the surgical corridor. *Laryngoscope* 2013;123(4):811–5. DOI: 10.1002/lary.23697
45. Arslan H., Aydinlioglu A., Bozkurt M., Egeli E. Anatomic variations of the paranasal sinuses: CT examination for endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx* 1999;26(1):39–48. DOI: 10.1016/s0385-8146(98)00024-8
46. ELKammash T.H., Enaba M.M., Awadalla A.M. Variability in sphenoid sinus pneumatization and its impact upon reduction of complications following sellar region surgeries. *Egypt J Radiol Nuclear Med* 2014;45(3):705–14.
47. Пискунов И.С., Пискунов В.С. Клиническая анатомия решетчатой и клиновидной костей и формирующихся в них пазух: монография. Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2011. 296 с. Piskunov I.S., Piskunov V.S. Clinical anatomy of latticed and sphenoid bones and sinuses forming in them: monograph. Kursk: GOU VPO KGMU Roszdava, 2011. 296 p. (In Russ.).
48. Sagar S., Jahan S., Kashyap S.K. Prevalence of anatomical variations of sphenoid sinus and its adjacent structures pneumatization and its significance: a CT scan study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;75(4):2979–89. DOI: 10.1007/s12070-023-03879-y
49. Fadda G.L., Petrelli A., Urbanelli A. et al. Risky anatomical variations of sphenoid sinus and surrounding structures in endoscopic sinus surgery. *Head Face Med* 2022;18:29. DOI: 10.1186/s13005-022-00336-z
50. Banna M., Olutola P.S. Patterns of pneumatization and septation of the sphenoidal sinus. *J Can Assoc Radiol* 1983;34(4):291–3.
51. Ramalho C.O., Marengo H.A., de Assis Vaz Guimarães Filho F. et al. Intrasphenoid septations inserted into the internal carotid arteries: A frequent and risky relationship in transsphenoidal surgeries. *Braz J Otorhinolaryngol* 2017;83(2):162–7. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.02.007
52. Fernandez-Miranda J.C., Prevedello D.M., Madhok R. et al. Sphenoid septations and their relationship with internal carotid arteries: Anatomical and radiological study. *Laryngoscope* 2009;119(10):1893–6. DOI: 10.1002/lary.20623
53. Cho J.H., Kim J.K., Lee J.G., Yoon J.H. Sphenoid sinus pneumatization and its relation to bulging of surrounding neurovascular structures. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119(9):646–50. DOI: 10.1177/000348941011900914
54. Cappabianca P., Cavallo L.M., Esposito F. et al. Extended endoscopic endonasal approach to the midline skull base: the evolving role of transsphenoidal surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2008;33:151–99. DOI: 10.1007/978-3-211-72283-1_4
55. Stokovic N., Trkulja V., Dumic-Cule I. et al. Sphenoid sinus types, dimensions and relationship with surrounding structures. *Ann Anat* 2016;203:69–76. DOI: 10.1016/j.aanat.2015.02.013

Вклад авторов

М.В. Нерсесян: обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;
Х. Газаль: сбор и обработка данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстраций;
В.И. Попадюк: обработка данных, редактирование.

Authors' contributions

M.V. Nersesyan: literature review on the topic of the article, data analysis, article writing, editing;
H. Ghazal: data collection and processing, literature review on the topic of the article, article writing, preparing illustrations;
V.I. Popadyuk: data processing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Нерсесян / M.V. Nersesyan: <https://orcid.org/0000-0003-2719-5031>
Х. Газаль / H. Ghazal: <https://orcid.org/0009-0003-5924-1634>
В.И. Попадюк / V.I. Popadyuk: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>

Статья поступила: 17.01.2025. Принята к публикации: 12.02.2025. Опубликовано онлайн: 25.03.2025.

Article submitted: 17.01.2025. Accepted for publication: 12.02.2025. Published online: 25.03.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-67-73>

Некоторые аспекты длительной эксплуатации отечественных голосовых протезов после ларингэктомии (обзор литературы и клинические наблюдения)

Л.Г. Кожанов^{1,2}, А.Л. Кожанов¹

¹Онкологический центр №1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18а, стр. 7;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Андрей Леонидович Кожанов kojanov_a@mail.ru

В статье представлен обзор литературы, посвященной методам восстановления голосовой функции после ларингэктомии. Особое внимание уделено хирургическим методам, истории развития голосовых протезов. Также проанализированы достоинства и недостатки, функциональные результаты, осложнения каждой методики восстановления голоса, описана конструкция протезов. Представлены клинические наблюдения лечения пациентов со злокачественными опухолями гортани, которым выполнена ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и установкой отечественных голосовых протезов. У всех больных после хирургического вмешательства удалось на долгий период сохранить голосовую функцию без замены протезов.

Ключевые слова: рак гортани, трахеопищеводное шунтированное, голосовой протез, реабилитация голосовой функции

Для цитирования: Кожанов Л.Г., Кожанов А.Л. Некоторые аспекты длительной эксплуатации отечественных голосовых протезов после ларингэктомии (обзор литературы и клинические наблюдения). Опухоли головы и шеи 2025; 15(1):67–73.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-67-73>

Some aspects of long-term use of domestic voice prostheses after laryngectomy (literature review and clinical observations)

L.G. Kozhanov^{1,2}, A.L. Kozhanov¹

¹Oncological Center No. 1 of the Moscow City Hospital named after S.S. Yudin of the Moscow Healthcare Department; Bld. 7, 18a Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Andrey Leonidovich Kozhanov kojanov_a@mail.ru

The article reviews methods to restore voice function after laryngectomy. Special attention is paid to surgical methods, the history of the development of voice prostheses. The advantages and disadvantages, functional results, complications of each method of voice restoring are also analyzed, and the design of prostheses is described. Authors included clinical observations of the treatment of patients with malignant laryngeal tumors who underwent laryngectomy with tracheoesophageal bypass grafting and installation of domestic vocal prostheses. After surgery all patients have maintained voice function for a long time without replacing prostheses.

Keywords: laryngeal cancer, tracheoesophageal bypass, voice prosthesis, rehabilitation of voice function

For citation: Kozhanov L.G., Kozhanov A.L. Some aspects of long-term use of domestic voice prostheses after laryngectomy (literature review and clinical observations). Opuhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(1):67–73. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-67-73>

Введение

Известно, что гортань является социально важным органом, выполняющим дыхательную, голосовую и защитную функции. Несмотря на совершенствование методов диагностики рака гортани, большинство пациентов с данной патологией обращаются за помощью на III и IV стадиях заболевания. В большинстве случаев при местно-распространенных опухолях гортани выполняется ларингэктомия, которая приводит к потере голоса, нарушению кондиционирования воздуха, активного обоняния и инвалидизации. Утрата голосового органа означает потерю нормальной вербальной коммуникации, что диктует необходимость восстановления голосовой функции [1–4].

Цель работы – проанализировать литературу, посвященную методам восстановления голосовой функции после полного удаления гортани при местно-распространенных опухолях, и продемонстрировать уникальные клинические наблюдения длительной эксплуатации отечественных голосовых протезов.

Методы восстановления голосовой функции после ларингэктомии

Существуют несколько способов восстановления голосовой функции после ларингэктомии: обучение пищеводной речи, использование голосообразующих аппаратов, трахеоглоточное и трахеопищеводное шунтирование и применение голосовых протезов [5–7].

В 80-х годах XX века пищеводная речь была самым распространенным способом восстановления голосовой функции, хотя этот метод имеет ряд недостатков. В частности, пациент вынужден постоянно делать перерывы в речи из-за небольшого максимального объема пищеводного резервуара воздуха (до 100 мл). Пищеводную речь могут освоить и успешно общаться с ее помощью только 10–15 % больных, поскольку процесс обучения требует регулярных занятий в течение длительного времени и результат зависит от мотивации и дисциплинированности пациентов. Таким образом, пищеводная речь является не самым успешным методом реабилитации голосовой функции, но наименее затратным [8–10].

Также применяют голосообразующие аппараты, позволяющие настроить громкость, тон и тембр голоса [11, 12]. В настоящее время они широко не применяются, так как создают роботизированный голос, и многие пациенты в связи с этим отказываются от их использования.

Для восстановления голосовой функции в 70–80 годах XX века разработаны методы трахеоглоточного шунтирования с применением: кожи передней поверхности шеи с использованием дельто-пекторального лоскута; слизистой оболочки ротоглотки и кожи передней поверхности шеи или филатовского стебля; остатков частей гортани. Однако этот метод не может быть

применен при распространенных опухолях гортани, поскольку при данной операции сохраняют первое кольцо трахеи или части гортани и гортаноглотки, которые необходимо удалить. Недостатками трахеоглоточного шунтирования являются многоэтапность хирургического вмешательства, нестабильность размеров шунта, значительные нарушения защитного механизма, невозможность визуального контроля и проведения корригирующей терапии [11–16].

Еще одним методом восстановления голосовой функции является трахеопищеводное шунтирование. Оно выполняется двумя способами. Первый способ заключается в формировании шунта и защитного клапана за счет аутоотканей: защитный клапан формировали из слизистой оболочки пищевода или пищевода и слизисто-мышечного лоскута нижней губы, у ряда больных применяли армирование клапана костно-мышечным лоскутом. Разработана методика формирования трахеопищеводного шунта с помощью эндоскопической техники и лазера. Трахеопищеводное шунтирование обеспечивает восстановление звучной речи у 69–86 % пациентов. Нарушение защитной функции при этом способе восстановления речи наблюдалось в 28,3–41,0 % случаев в зависимости от способа формирования трахеопищеводного шунта. У некоторых больных отмечается расширение или облитерация шунта, что указывает на необходимость разработки новых хирургических способов реабилитации [11]. Второй способ трахеопищеводного шунтирования предполагает выполнение эндопротезирования шунта [14, 17–21].

Трахеопищеводное шунтирование с эндопротезированием

Вопросы восстановления голосовой функции с помощью голосовых протезов после полного удаления гортани обсуждаются с 1873 г., когда такая операция впервые была выполнена С.А. Т. Billoth [22]. Значительный вклад в их создание внес немецкий хирург С. Gussenbauer, который в 1874 г. разработал внутренний протез, изготовленный из трахеальной, глоточной и фоноционной канюлей со звукообразующим металлическим язычком. В 1877 г. внутренний голосовой протез был создан британскими хирургами D. Foulis и W. Bruns [23, 24]. Его отличия от протеза С. Gussenbauer заключались в использовании гибкой мембраны для произнесения речи и фоначинной канюли, которая крепилась к краниальному концу глоточной канюли и не представляла собой отдельный элемент. Эти модификации облегчали вдох, а резиновая мембрана фоначинной канюли предотвращала всасывание слюны и жидкостей из ротоглотки. Первый полупостоянный голосовой протез из полиэтилена и поливинила разработал в 1972 г. польский оториноларинголог Е. Mozolenski, который к пищеводному фланцу протеза прикрепил

со стороны пищевода клапан, состоящий из 2–3 слоев полиэтиленовой фольги толщиной 0,007 мм. Протез устанавливали через ротоглотку с использованием ретроградной техники [12, 25, 26]. Однако протезы такого типа долгое время оставались непризнанными.

Методику трахеопищеводного шунтирования с эндопротезированием на основе принципа, введенного E. Mozolenski, впервые разработали в 1980 г. американские врач-фонологист E. Blom и хирург M. Singer. Они создали протез-ушконос без фланцев, который фиксировали с помощью липучек и при кашле легко высккивал из шунта (протез Singer – Blom) [19]. Позже голосовые протезы были разработаны W.R. Panje и U.L.S. Groningen [17, 27]. Они имели высокое воздушное сопротивление во время фонации (от 9,3 до 21 кПа/л/с при норме 3,5–4,3 кПа/л/с), что приводило к развитию эмфиземы и не обеспечивало удовлетворительной голосовой функции.

Последующие исследования были направлены на создание голосовых протезов с более низким аэродинамическим сопротивлением и лучшей их фиксацией в трахеопищеводном шунте. В результате был разработан протез Provox ТМ (Швеция), обладающий этими качествами. Он изготовлен из силиконовой резины и фторопласта [28] и имел мембранный клапан. Срок службы этого протеза составляет 3–6 мес. В нашей стране клиническую оценку голосовых протезов Singer–Blom и Provox ТМ провели В.В. Дворниченко и соавт. [17]. Они проанализировали их достоинства и недостатки, осложнения и срок службы.

В дальнейшем были созданы протезы Provox II, Provox Vega, Provox Vega XtraSeal (Швеция), изготовленные из медицинского силикона, фторопласта и имеющие увеличенный пищеводный фланец, и Provox ActiValve (Швеция) с новым клапанным механизмом из устойчивого к кандидозу фторопласта и магнитом для создания активного закрывающего усилия. Данные протезы устанавливают ретроградно или антеградно.

Хорошие функциональные результаты трахеопищеводного шунтирования с эндопротезированием получены в 85,0–88,3 % случаях [5, 20, 24, 29, 30]. Однако, по данным A. Vozec и соавт., протез Provox необходимо менять каждые 3 мес, при этом у 5 % пациентов отмечено увеличение размеров трахеопищеводного шунта, что является показанием к сложной хирургической реконструкции [20]. Кроме того, в ряде случаев результаты были неудовлетворительными, что связано с ошибочным выбором метода реабилитации и отсутствием у больных мотивации к восстановлению голоса. Так, E.M. Iure и соавт. проанализировали данные 96 больных, которым была проведена ларингэктомия. Из них 72 пациента были готовы к реабилитации голосовой функции [7]. Трахеопищеводное шунтирование (первичное или отсроченное) выполнено в 37 % случаев, электрогортанью пользовались 22 % больных, пище-

водную речь освоили 13,6 %. Отказались от восстановления голосовой функции 24 пациента. По данным авторов, пищеводная речь – наименее успешный, но самый дешевый метод реабилитации. Также она не требует большой мотивации пациентов [7].

S. Cosuzza и соавт. проанализировали результаты голосовой реабилитации 39 пациентов, которым были выполнены ларингэктомия, трахеопищеводное шунтирование и установлен протез Provox. Нарушение защитной функции протеза наблюдалось в 20,5 % случаев, средний срок службы протеза составил 83,5 сут [31].

V. Apert и соавт. за период 2010–2015 гг. выполнили ларингэктомию с установкой голосовых протезов Provox2 и Singer–Blom 136 пациентам [32]. Интервал между заменой протезов в среднем составил 4 мес. Основной причиной их замены было затекание слюны и пищи в трахею через клапан протеза (73 % случаев) и вокруг протеза (18,7 % случаев).

T.K. Hoffmann и соавт. установили, что лучшим вариантом реабилитации речи по сравнению с использованием голосообразующих аппаратов и обучением у логопеда является фонация через голосовой протез: хорошие результаты получены в 90 % случаев.

С целью увеличения сроков функционирования голосовых протезов Provox E.H. Кузьмин и соавт. проанализировали их микрофлору и разработали алгоритм применения антимикотических препаратов и антибиотиков широкого спектра действия [33].

Способ профилактики инфекционного поражения голосовых протезов у пациентов после ларингэктомии описан С.А. Шинкаревым и соавт. [34]. С антимикробной целью авторы применяли фотодинамическую терапию на область голосового протеза путем введения в его просвет 1–2 мл 0,5 % радагеля или 0,5 % геля фотодитазин с экспозицией не менее 15 мин. После этого 1 раз в месяц проводили лазерное облучение голосового протеза изнутри (длина волны – 662 нм) при плотности дозы излучения 30–50 Дж/см², выходной мощности оптического элемента 600 мВт в течение 2,1 мин, 400 мВт – в течение 5,2 мин. Средний срок эксплуатации голосовых протезов у пациентов, получивших в качестве профилактики 150 мг геля фотодитазин, составил 6,8 мес. Применение антимикробной фотодинамической терапии позволило увеличить время функционирования голосовых протезов на 75 % [34].

Для повышения срока эксплуатации голосовых протезов в ряде стран Европе его покрывают оксидом серебра, который предупреждает образование биопленки и уменьшает протекание слюны и пищи через протез [21].

M. Mayo-Yáñez и соавт. провели проспективное перекрестное исследование с участием 159 пациентов, которым выполнена ларингэктомия с установкой протезов Provox Vega и Provox ActiValve [35]. Авторы оценили выживаемость больных, возможные факторы

влияния на голосовые протезы, а также проанализировали экономическую эффективность их применения с точки зрения государственной национальной системы здравоохранения Испании. Наиболее частой причиной замены голосовых протезов в обоих случаях была несостоятельность эндопротеза (у 83,7 % пациентов). Средняя продолжительность применения голосового протеза Provox Vega составила 36 сут, Provox ActiValve — 286 сут. Использование протеза Provox ActiValve позволило сэкономить 133,97 евро [35].

Первый отечественный голосовой протез в 1991 г. разработали В.О. Ольшанский, Л.Г. Кожанов, А.П. Троицкий и С.М. Украинская (патент SU 1683738A1 от 15.10.1991 г.). Он представляет собой оригинальную конструкцию — клапан в виде хвоста ласточки с аэродинамическим сопротивлением 2,3 кПа/л/с. Второй оригинальный российский голосовой протез в 2012 г. разработали Л.Г. Кожанов, А.М. Сдвижков, Л.В. Гербова и А.Л. Кожанов (патент RU 2446774C1 от 10.04.2012 г.). Он изготовлен из биосовместимой силиконовой резины, имеет цельноформованную, надежную конструкцию, лепестковый клапан, размещенный внутри патрубка с внешней стороны пищевода фланца, с отклонением от вертикальной оси на 7°30' в сторону пищевода, что обеспечивает надежное закрытие клапана и предотвращает попадание пищи из пищевода в трахею (за счет того, что пищеводный конец протеза выполнен в форме патрубка).

Достоинствами голосовых протезов являются легкость процесса обучения, плавность речи, возможность произносить длинные фразы, придавать эмоциональную окраску голосу, большая громкость. К их недостаткам можно отнести необходимость ежедневного обслуживания, приема гастропротективных, противогрибковых, муколитических препаратов, частую замену протезов Provox [30].

Средний срок эксплуатации отечественных голосовых протезов составляет 18 мес [14]. Однако в 1 случае он прослужил 11 лет, в 1 — 13 лет, в 1 — 16 лет. В мировой литературе мы не нашли подобных наблюдений.

В качестве примера представляем уникальные клинические наблюдения длительной эксплуатации отечественных голосовых протезов, применяемых для восстановления голосовой функции после ларингэктомии.

Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение 1

Пациент М., 54 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи Онкологического клинического диспансера №1 (г. Москва) 18.11.2003. Диагноз: рак гортаноглотки T4N1M0, состояние после лучевой терапии (суммарная очаговая доза 42 Гр). Лучевое лечение проводилось в Курском областном онкологическом диспансере; эффекта от терапии не получено. 25.11.2003 в Онкологическом клиническом диспансере №1 выполнены ларингэктомия

с резекцией гортаноглотки, трахеопищеводным шунтированием и эндопротезированием с установкой отечественного голосового протеза, а также фасциально-футлярное иссечение лимфатических узлов и клетчатки шеи справа. После заживления раны и удаления носопищеводного зонда голосовая функция восстановлена.

Через 11 лет непрерывной эксплуатации голосового протеза при сохранении голосовой функции отмечена несостоятельность его клапана в виде попадания слюны и пищи в трахею, что привело к замене протеза.

В настоящее время, через 21 год после проведенного лечения, пациент жив. Рецидивов и метастазов не выявлено, голосовая функция сохранена.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Н., 54 лет, считает себя больным с мая 2005 г., когда появилась охриплость. За медицинской помощью в поликлинику по месту жительства обратился в октябре 2005 г. Установлен диагноз «хронический ларингит». В связи со стенозом 15.11.2005 в городской больнице выполнены трахеостомия и биопсия. Пациент направлен в Онкологический клинический диспансер №1, где проведено обследование и выявлен рак гортани T4N1M0.

При эндоскопическом исследовании обнаружена опухоль смешанного характера роста, которая занимала левую вестибулярную, голосовую складки, гортанный желудочек и подскладочный отдел, вызывая неподвижность левой половины гортани, с распространением на левый грушевидный синус. В верхней трети шеи слева пальпаторно и по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлен узел размерами 22 × 19 мм. По результатам гистологического исследования — плоскоклеточный рак. При рентгенологическом исследовании патологических изменений в легких не выявлено.

План лечения пациента обсужден на консилиуме. С учетом распространенности опухолевого процесса на I-м этапе рекомендовано хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией. 18.01.2006 выполнены ларингэктомия с резекцией гортаноглотки, трахеопищеводное шунтирование с установкой отечественного голосового протеза, футлярно-фасциальное удаление лимфатических узлов и клетчатки шеи слева.

После удаления носопищеводного зонда больной произносил единичные звуки. После голосовой реабилитации голосовая функция удовлетворительная. В послеоперационном периоде проведена дистанционная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 46 Гр.

По данным динамического контроля через 13 лет и 9 мес голосовая функция сохранена, но выявлено нарушение защитной функции клапанного механизма голосового протеза, что потребовало его замены.

В ходе обследования, проведенного через 17 лет и 10 мес, жалоб не выявлено, голосовая функция удовлетворительная,

защитная функция клапанного механизма голосового протеза компенсирована, рецидив и метастазы не обнаружены.

Клиническое наблюдение 3

Пациент К., 48 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи Онкологического клинического диспансера № 1 26.02.2007 с жалобами на охриплость. Считает себя больным в течение 8 мес. Установлен диагноз «лейомиосаркома гортани T2N0M0». Массив гортани не увеличен, крепитация сохранена. Регионарные зоны свободны.

В ходе эндоскопического исследования гортани выявлено новообразование округлой формы розового цвета с гладкой поверхностью, занимающее правую голосовую складку, гортанный желудочек с распространением в подскладочный отдел. Правая половина гортани ограничено подвижна. При УЗИ отмечена асимметрия элементов гортани, черпаловидные хрящи расположены на разных уровнях: правый ниже левого. Подвижность гортани справа ограничена. Патологических изменений лимфатических узлов не обнаружено. По данным компьютерной томографии правая голосовая складка утолщена, гортанный желудочек справа не визуализируется. По результатам рентгенологического исследования — легкие без патологии.

Неоднократно проведена биопсия опухоли. Выявлены участки дисплазии, что потребовало выполнения расширенной биопсии. При иммуногистологическом исследовании установлен диагноз «лейомиосаркома G_p».

План лечения обсужден на консилиуме. Принято решение на 1-м этапе провести хирургическое лечение. 13.03.2007 выполнена операция в объеме ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием и установкой отечественного голосового протеза. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Голосовая функция полностью компенсирована.

Гистологическое заключение от 22.03.2007: лейомиосаркома G₁₋₂ с прорастанием в глубокие отделы стенки гортани.

Пациент находится под наблюдением онкологов в течение 16 лет. По данным контрольного обследования рецидив и метастазы не выявлены. Голосовая и защитная функции голосового протеза сохранены.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют возможность длительной эксплуатации отечественных голосовых протезов (11, 13 и 16 лет) и хорошие онкологические результаты после лечения местно-распространенного рака гортани, гортаноглотки и лейомиосаркомы. В настоящее время пациенты живы, в 16-, 18- и 20-летний периоды наблюдений рецидивы и метастазы не выявлены.

Заключение

На основании анализа данных литературы и уникальных клинических наблюдений наиболее эффективным методом восстановления голосовой функции после ларингэктомии является трахеопищеводное шунтирование с эндопротезированием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кожанов Л.Г., Ольшанский В.О. Восстановление голосовой функции после полного удаления гортани с помощью трахеопищеводного шунтирования и эндопротезирования. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей головы и шеи: сб. науч. тр. М., 1991. С. 77–80. Kozhanov L.G., Olshansky V.O. Restoration of vocal function after complete removal of the larynx using tracheoesophageal bypass surgery and endoprosthesis. In: Current issues of diagnosis and treatment of malignant tumors of the head and neck: collection of scientific works. Moscow, 1991. Pp. 77–80. (In Russ.).
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: клиническое руководство. 5-е изд. М.: Практическая медицина, 2013. Paches A.I. Opuhohli golovy i shei: klinicheskoe rukovodstvo. 5th edn. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. (In Russ.).
3. Ша Д.П., Пател С.Дж., Сингх Б. Хирургия и онкология головы и шеи. Под ред. И.В. Решетова М.: Издательские технологии, 2016. Shah J.P., Patel S.G., Singh B. Head and neck surgery and oncology. Ed. by I.V. Reshetov. Moscow: Izdatel'skie Tekhnologii, 2016. (In Russ.).
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. The state of oncological care for the Russian population in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. (In Russ.).
5. Кожанов Л.Г. Хирургические методы восстановления голоса после полного удаления гортани. В кн.: Функционально-ща- дящее лечение больных со злокачественными опухолями. М., 1991. С. 43–46. Kozhanov L.G. Surgical methods of voice restoration after complete removal of the larynx. In: Functional-sparing treatment of patients with malignant tumors. Moscow, 1991. Pp. 43–46. (In Russ.).
6. Staffieri M. A new voice button for post – total laryngectomy speech rehabilitation. Laryngoscope 1988;98(9):1027–9. DOI: 10.1288/00005537-198809000-00019
7. Iype E.M., Janardhanan D., Patil S. et al. Voice rehabilitation after laryngectomy: a regional cancer centre experience and review of literature. Indian Jo Otolaryngol Head Neck Surge 2020;72(4):518–23. DOI: 10.1007/s 12070-019-01707-w
8. Damste P.H. Basis forvocal rehabilitation of laryngectomized patients. Ann Otolaryngol 1959;76:1073–83. (In French).
9. Gates G.A., Ryan W., Cantu E., Hearne E. Current status of laryngectomee rehabilitation: II. Causes of failure. Am J Otolaryngol 1982;3(1):8–14. DOI: 10.1016/S0196-0709(82)80026-4

10. Van As C.J., Op De Coul B.M., Eysholdt U., Hilgers F.J. Value of digital highsPEED endoscopy in addition to videofluoroscopic imaging of the neoglottis in tracheoesophageal speech. *Acta Otolaryngol* 2004;124(1):82–9. DOI: 10.1080/00016480310015290
11. Олшанский В.О., Кожанов Л.Г., Лонский В.В. Трахеопищеводное шунтирование для восстановления голосовой функции после полного удаления гортани по поводу рака: метод. рекомендации. М., 1991. Olshansky V.O., Kozhanov L.G., Lonsky W. Tracheoesophageal bypass surgery to restore vocal function after complete removal of the larynx due to cancer: a method. recommendations. Moscow, 1991. (In Russ.).
12. Lorenz K.J. Rehabilitation after total laryngectomy — attribute to the pioneers of voice restoration in the last two centuries. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:81. DOI: 10.3389/fmed.2017.00081
13. Толчинский В.В., Шварцман А.Я. Реабилитация голосовой функции с помощью трахеоглоточного шунтирования при ларингэктомии по поводу рака гортани. Журнал ушных, носовых, горловых болезней 1985;1:10–4. Tolchinsky V.V., Shvarcman A.Ya. Rehabilitation of vocal function with tracheopharyngeal bypass surgery during laryngectomy for laryngeal cancer. *Zhurnal ushnykh, nosovykh, gorlovykh bolezney = Journal of Ear, Nasal, and Throat Diseases* 1985;1:10–4. (In Russ.).
14. Кожанов А.Л., Кожанов Л.Г. Исторические и современные аспекты реабилитации голосовой функции после ларингэктомии. Вестник оториноларингологии 2023;88(1):64–70. DOI: 10.17116/otorino20228801164 Kozhanov A.L., Kozhanov L.G. Historical and modern aspects of rehabilitation of voice function after laryngectomy. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology* 2023;88(1):64–70. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20228801164
15. Крюков А.И., Решетов И.В., Кожанов Л.Г. и др. Системный подход к реабилитации больных раком гортани после резекции органа и ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием и эндопротезированием. Вестник оториноларингологии 2016;81(4):54–9. DOI: 10.17116/otorino201681454-59 Kryukov A.I., Reshetov I.V., Kozhanov L.G. et al. The systemic approach to the rehabilitation of the patients presenting with laryngeal cancer after the resection of the organ and laryngectomy with tracheoesophageal by-pass and endoprosthesis. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology* 2016;81(4):54–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino201681454-59
16. Asai R. Laryngoplasty. *Jpn Broncho Esophagol Soc* 1960;12:1–3.
17. Дворниченко В.В. Проблема реабилитации голосовой функции у ларингэктомированных больных. Современная онкология 2002;4(3):115–8. Dvornichenko V.V. The problem of rehabilitation of vocal function in laryngectomized patients. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2002;4(3):115–18. (In Russ.).
18. Singer M.I., Blom E.D. An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89(6 Pt. 1):529–33. DOI: 10.1177/000348948008900608
19. Hilgers F.J., Ackerstaff A.H., Balm A.J. et al. Development and clinical evaluation of a second-generation voice prosthesis (Provox 2), designed for anterograde and retrograde insertion. *Acta Otolaryngol* 1997;117(6):889–96. DOI: 10.3109/00016489709114220
20. Bozec A., Cube D., Poissonnet G., Dassonville O. Current role of total laryngectomy in the era of organ preservation. *Cancers* 2020;12(3):584. DOI: 10.3390/cancers12030584
21. Hoffmann T.K. Total laryngectomy — still cutting-edge? *Cancers* 2021;13(6):1405. DOI: 10.3390/cancers13061405
22. Gussenbauer C. Über die erste durch Th. Billroth am ausgeführte Kehlkopf-Extirpation und die Anwendung eines künstlichen Kehlkopfes. *Archiv für Klinische Chirurgie Berlin* 1874;17:343–56. (In German).
23. Foulis D. Extirpation of the larynx. *Lancet* 1877;110(2824):530–2.
24. Bruns W. Vortrag übereine von ihm ausgeführte Totalexstirpation des Kehlkopfes mit nachfolgender Einsetzung eines künstlichen Kehlkopfes. *Württembergmed Correspondenzblatt* 1878;48:186–8. (In German).
25. Mozolewski E. Chirurgiczna rehabilitacja g(strok)losu i mowy polaryngektomii. *Otolaryngologia Polska* 1972;26(6):653–61. (In Polish).
26. Mozolewski E., Jach K., Tarnowa C., Dalek A. The simple semi-permanent supratracheal valve prosthesis after total laryngectomy. In: *Speech restoration via voice prostheses*. Ed. by I.F. Herrmann Berlin: Springer, 1986.
27. Panje W.R. Prosthetic vocal rehabilitation following laryngectomy. The voice button. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90(2 Pt. 1):116–20. DOI: 10.1177/000348948109000204
28. Hilgers F.J., Schouwenburg P.F. A new low-resistance, self-retaining prosthesis (Provox) for voice rehabilitation after total laryngectomy. *Laryngoscope* 1990;100(11):1202–7. DOI: 10.1288/00005537-199011000-00014
29. Поляков А.П., Решетов И.В., Ратушный М.В. и др. Восстановление верхних отделов пищеварительного тракта и голосовой функции у пациентов после ларингэктомии. Российская оториноларингология 2017;2:64–71. Polyakov A.P., Reshetov I.V., Ratushnyi M.V. et al. Restoration of the upper part of gastrointestinal tract and vocal function in patients after laryngectomy. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology* 2017;2:64–71. (In Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2017-2-64-71
30. Чуйкова А.Ю., Воздвиженский М.О., Махонин А.А. Голосовая реабилитация пациентов после ларингэктомии методом трахеопищеводного шунтирования и голосового протезирования. Наука и инновации в медицине 2018;1:26–30. Chuikova A.Yu., Vozdvizhensky M.O., Makhonin A. A voice rehabilitation of patients after laryngectomy by means of tracheoesophageal shunting and voice prosthetics. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovation in Medicine* 2018;1:26–30. (In Russ.).
31. Cocuzza S., Maniaci A., Grillo C. et al. Voice-related quality of life in post-laryngectomy rehabilitation: tracheoesophageal fistula's wellness. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(12):4605. DOI: 10.3390/ijerph17124605
32. Apert V., Carsuzaa F., Tonnerre D. et al. Speech restoration with tracheoesophageal prosthesis after total laryngectomy: an observational study of vocal results, complications and quality of life. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2022;139(2): 73–6. DOI: 10.1016/j.anorl.2021.05.008
33. Кузьмин Е.Н., Белоцерковский И.В., Долгина Ю.Н. Микробиологическая флора голосовых протезов у пациентов после ларингэктомии. Онкологический журнал 2016;2(10):14–9. Kuzmin E.N., Belotserkovsky I.V., Dolgina Yu.N. Microbiological flora of voice prostheses in patients after laryngectomy. *Onkologicheski zhurnal = 2016;2(10):14–9. (In Russ.).*
34. Шинкарев С.А., Болдырев С.В., Загадаев А.П. и др. Антимикробная фотодинамическая терапия в голосовой реабилитации пациентов после ларингэктомии. *Biomedical Photonics* 2021;10(1):11–6. DOI: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-11-16 Shinkarev S.A., Boldyrev S.V., Zagadaev A.P. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in voice rehabilitation of patients after laryngectomy. *Biomedical Photonics* 2021;10(1):11–6. (In Russ.). DOI: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-11-16
35. Mayo-Yáñez M., Chiesa-Estomba C., Lechín J.R. et al. Long-term outcomes and cost-effectiveness of a magnet-based valve voice prosthesis for endoprosthesis leakage treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279(8):4167–72. DOI: 10.1007/s00405-022-07313-x

Вклад авторов

Л.Г. Кожанов: проведение хирургического лечения, наблюдение за пациентами, написание текста статьи;
А.Л. Кожанов: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

L.G. Kozhanov: conducting surgical treatment, monitoring patients, writing the text of the article;
A.L. Kozhanov: a review of the literature on the topic of the article, writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Кожанов / L.G. Kozhanov: <https://orcid.org/0000-0003-2591-0951>
А.Л. Кожанов / A.L. Kozhanov: <https://orcid.org/0000-0002-4822-392X>

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. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-74-88>

Селперкатиниб в лечении медуллярного и радиоодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы с *RET*-мутацией (обзор литературы)

Е.В. Бородавина¹, С.И. Кутукова^{2,3}, Т.В. Кекеева⁴, П.А. Исаев¹

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;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

Селперкатиниб – инновационный высокоселективный низкомолекулярный ингибитор RET-киназы, конкурирующий с аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ). В экспериментальных моделях этот препарат продемонстрировал наномолярную активность против различных альтераций гена *RET*, в том числе приобретенной резистентной мутации в гене-привратнике в области остатка V804, а также противоопухолевую активность в головном мозге. Селперкатиниб ингибирует RET-рецептор «дикого типа» и различные мутированные формы RET-рецептора, а также рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR1 и VEGFR3) с концентрацией полумаксимального ингибирования от 0,92 до 67,8 нМ и рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR1, FGFR2 и FGFR3).

В статье представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности селперкатиниба у пациентов с радиоодрефракторным дифференцированным раком щитовидной железы с перестройками в гене *RET* и у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы с герминальной или соматической мутацией в этом гене.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, радиоодрефракторный рак щитовидной железы, прогрессирование, кальцитонин, *RET*-мутация, таргетная терапия, селперкатиниб

Для цитирования: Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Кекеева Т.В., Исаев П.А. Селперкатиниб в лечении медуллярного и радиоодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы с *RET*-мутацией (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2025;15(1):74–88.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-74-88>

Selpercatinib in the treatment of medullary and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer with *RET* mutation (literature review)

E. V. Borodavina¹, S. I. Kutukova^{2,3}, T. V. Kekeeva⁴, P. A. Isaev¹

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 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 192288, Russia;

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

⁴Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

Selpercatinib is a novel, highly selective, small-molecule inhibitor of RET kinase that competes with adenosine triphosphate. In experimental models, this drug has demonstrated nanomolar activity against various *RET* gene alterations, including an acquired resistance mutation in the gatekeeper gene at residue V804, as well as antitumor

activity in the brain. Selpercatinib inhibits wild-type and various mutated forms of RET, as well as vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR1 and VEGFR3) with half-maximal inhibitory concentrations from 0.92 to 67.8 nM, and fibroblast growth factor receptors (FGFR1, FGFR2, and FGFR3).

The article presents results of clinical studies on the efficacy and safety of selpercatinib in patients with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer with alterations in *RET* gene and in patients with medullary thyroid cancer with a germinal or somatic mutation in this gene.

Keywords: medullary thyroid cancer, radioiodine refractory thyroid cancer, progression, calcitonin, *RET* mutation, targeted therapy, selpercatinib

For citation: Borodavina E.V., Kutukova S.I., Kekeeva T.V., Isaev P.A. Selpercatinib in the treatment of medullary and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer with *RET* mutation (literature review). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(1):74–88. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-74-88>

Введение

На сегодняшний момент существует ряд тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ), одобренных для лечения распространенного прогрессирующего медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) (вандетаниб и кабозантиниб) и прогрессирующего радиоодрефрактного (РЙР) дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) (сорафениб, ленватиниб, кабозантиниб) [1–5]. Эти препараты являются мультикиназными; одной из их мишеней служит тирозинкиназа RET. Доля пациентов, у которых наблюдается ответ на эти препараты, варьирует от 12 до 65 %. Безопасность их применения и частота объективного ответа (ЧОО) невысоки в связи с выраженностью токсических эффектов. Нежелательные явления (НЯ) в основном обусловлены высокой степенью ингибирования киназ, таких как рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR2) и др. [6, 7]

В настоящее время выбор препаратов для продолжения лечения не подкреплён наличием конкретной мишени. Вышеперечисленные лекарственные средства применяют с учетом анамнеза пациента, а также прогноза их эффективности и безопасности с целью увеличения показателей общей выживаемости и улучшения переносимости лечения. Комплексное геномное профилирование (в случае его доступности) может быть предпочтительным при раке щитовидной железы (РЩЖ), так как позволяет выявить большое количество биомаркеров, включая альтерации гена *RET*, микросателлитную нестабильность и мутационную нагрузку опухоли. Это дает дополнительные возможности для проведения таргетной терапии, в частности для использования RET-ингибиторов и иммунотерапии [8].

Протоонкоген *RET*

Ген *RET* (rearranged during transfection) кодирует один из рецепторов тирозинкиназы, расположенной на клеточной поверхности молекулы, и участвует в передаче клеточных сигналов семейства глиальных производных нейротрофических факторов, которые участвуют в клеточном росте и дифференциации [9]. Он

состоит из внеклеточного (лигандсвязывающего), трансмембранного и внутриклеточного (каталитического) доменов. Экспрессия гена *RET* у человека выявлена в тканях — производных нервного гребня, включая симпатические ганглии, мозговой слой надпочечников, С-клетки щитовидной железы и почки. Активация *RET* происходит в результате его взаимодействия с корцептором семейства белков GFRa, который предварительно связывается с одним из лигандов глиального нейротрофического фактора (GDNF). После связывания с лигандсодержащим комплексом и параллельной димеризации двух мономеров RET-рецептора они подвергаются взаимному аутофосфорилированию, и происходит активация внутриклеточных сигнальных каскадов.

Медулярный рак в 25 % случаев является наследственным и в 90 % случаев связан со множественной эндокринной неоплазией типов 2А (МЭН-2А) и 2В (МЭН-2В). Герминальные точечные миссенс-мутации, обуславливающие развитие МЭН-2А, приводят к замене цистеина на другую аминокислоту во внеклеточном домене, соответствующем 10-му и 11-му экзонам гена *RET*. Мутации в кодонах 609, 611, 618, 620 (10-й экзон) и 634 (11-й экзон) обнаруживают в 98 % случаев МЭН-2А и 80 % случаев семейного МРЩЖ [10]. Помимо мутаций в цистеиновых кодонах экстрацеллюлярного домена RET, в 10–20 % случаев семейного МРЩЖ аминокислотные замены выявляют во внутриклеточных тирозинкиназных доменах, кодируемых 13-м (кодоны 768, 790 и 791), 14-м (кодоны 804, 844) и 15-м (кодон 891) экзонами [11]. В результате замены одной из цистеиновых аминокислот создаются условия для образования межмолекулярных дисульфидных связей, и происходит лиганднезависимая гомодимеризация мутантного рецептора с его последующей активацией. Синдром МЭН-2В в 95 % случаев сопровождается точечной мутацией М918Т в 16-м экзоне *RET*, приводящей к замене метионина на треонин. В редких случаях (<4 %) при МЭН-2В мутации обнаруживают в 14-м и 15-м экзонах. Мутации в тирозинкиназном домене нарушают их субстрат-распознающую и/или АТФ-связывающую

функции, что приводит к конститутивной фосфорилирующей активности RET и нерегулируемому взаимодействию с субстратами внутриклеточных сигнальных каскадов.

Соматические мутации в гене *RET* наблюдаются в 40–60 % случаях спорадического МРЩЖ [11]. В основном это мутация M918T, которая согласно результатам некоторых исследований коррелирует с более агрессивным течением МРЩЖ и является фактором неблагоприятного прогноза [10, 12]. Известны случаи семейного МРЩЖ, при которых наблюдается сочетание герминальных мутаций в 10-м или 11-м экзонах *RET* с соматической мутацией M918T, поэтому обнаружение соматической мутации в кодоне 918 не может исключать возможность наследственного характера заболевания [13].

При немедулярном РЩЖ, развивающемся из фолликулярных клеток, включая папиллярный (ПРЩЖ), низкодифференцированный и Пуртле-клеточный рак, слияния *RET* определяются в 10–20 % случаев ДРЩЖ и еще реже при анапластическом РЩЖ [14–17]. Молекулярной основой папиллярных тиреокарцином является приобретение аномально высокой фосфорилирующей активности белка RET. В то время как для МРЩЖ характерны активирующие точечные мутации в *RET*, ПРЩЖ связывают с вовлечением этого гена в хромосомные перестройки (инверсии и транслокации), в результате которых происходит слияние участка, кодирующего тирозинкиназный домен RET с 5'-концевым фрагментом одного из генов-доноров, активно транскрибируемых в тиреоцитах. Результатом их экспрессии является гиперпродукция химерных RET-онкобелков, обладающих конститутивной активностью, причем в 90 % случаев слияния происходят с генами *CCDC6* и *NCOA4* [10, 18]. В то время как нормальная тирозинкиназа RET является мембранным белком, ее химерные формы представляют собой цитоплазматические белки. Это создает условия для взаимодействия RET с несвойственными ей субстратами и активации других неспецифических сигнальных путей. Согласно данным проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) частота химерных перестроек *RET/CCDC6* и *RET/NCOA4* в ПРЩЖ составляет 7 % [14]. При РЩЖ мутации в гене *RET* и генах *RAS* и *BRAF*, как правило, являются взаимоисключающими [19, 20].

При РЩЖ у детей и молодых взрослых частота слияний *RET* выше, чем у пожилых людей; также она высока у пациентов, подвергшихся воздействию радиации [21–26]. Роль ионизирующего излучения в индукции перестроек *RET* убедительно показана в ходе модельных экспериментов [27]. После аварии на Чернобыльской АЭС, которая произошла в 1986 г., среди населения загрязненных районов Белоруссии, Украины и России увеличилось число случаев РЩЖ, особенно у детей. В опухолях, возникновение которых связано

с облучением после этой аварии, химерные онкогены *RET/PTC* выявлены в 55–85 % случаев [28]. Согласно результатам исследования А. Bounaceg и соавт. частота обнаружения *RET/PTC* у пациентов, которые ранее подвергались лучевой терапии по медицинским показаниям, и частота встречаемости таких перестроек у больных ПРЩЖ, который развился после аварии на Чернобыльской АЭС, сопоставимы [29].

Безусловно, альтерации гена *RET* являются обоснованной терапевтической мишенью для специфических RET-ингибиторов, эффективность которых продемонстрирована в ходе клинических испытаний.

Клинические исследования эффективности и безопасности селперкатиниба

В ходе клинического исследования I и II фаз LIBRETTO-001 оценены эффективность и безопасность селперкатиниба у пациентов с различными солидными новообразованиями, наличием мутации/альтерации в гене *RET*, в том числе с МРЩЖ с мутациями в *RET* и РЩЖ со слиянием *RET* [30]. Исследование проводилось в 65 центрах 12 стран. Всего с мая 2017 г. по июнь 2019 г. лечение проведено 162 пациентам. Эффективность селперкатиниба оценивали отдельно у пациентов с МРЩЖ, ранее получавших терапию вандетанибом, кабозантинибом или обоими препаратами ($n = 55$), и у пациентов, которым эти препараты не назначали ($n = 88$). В исследование вошли больные РЩЖ со слиянием *RET* ($n = 19$) с радиойодрефрактерной опухолью или опухолью гистологического подтипа, при котором радиойодтерапия не используется (например, с анапластическим РЩЖ), ранее помимо радиойодтерапии получавшие по меньшей мере один из ТКИ. Допускалось любое количество предшествующих линий терапии, в том числе предполагающих применение ТКИ.

Данные клинического исследования I и II фаз LIBRETTO-001 оценивались исследователями различных центров и в ходе независимого центрального анализа.

Первичной конечной точкой стала ЧОО, которая включала полный (ПО) и частичный (ЧО) ответы и была проанализирована по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1) [31]. Вторичными конечными точками стали выживаемость без прогрессирования (ВБП), продолжительность ответа и безопасность терапии.

Доля пациентов с МРЩЖ и мутацией в гене *RET* с объективным ответом (ОО), ранее получавших терапию вандетанибом, кабозантинибом или обоими препаратами, составила 69 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 55–81). В 5 (9 %) случаях зарегистрирован ПО, в 33 (60 %) – ЧО. Эффективность лечения отмечена у всех больных, независимо от количества предшествующих линий терапии ТКИ. Ответ на терапию наблюдался у 67 % пациентов, получавших только

вандетаниб, у 69 %, получавших только кабозантиниб, и у 71 %, получавшего и вандетаниб, и кабозантиниб. Спустя 1 год после начала лечения ответ на терапию сохранился в 86 % случаев (95 % ДИ 67–95), у 82 % (95 % ДИ 69–90) пациентов прогрессирование не наблюдалось. Кроме того, получен биохимический ответ по уровню кальцитонина: в 91 % случаев выявлено его снижение; медиана времени до ответа составила 0,5 (0,4–1,9) мес. Уменьшение уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) наблюдалось в 66 % случаев; медиана времени до ответа составила 1,8 (0–18,8) мес.

Среди 88 пациентов с МРЩЖ с мутацией в гене *RET*, ранее не получавших вандетаниб или кабозантиниб, ОО отмечен в 73 % случаев (95 % ДИ 62–82). У 10 (11 %) больных зарегистрирован ПО, у 54 (61 %) – ЧО. При медиане последующего наблюдения 7,8 мес от момента начала терапии ответ сохранился в 60 из 64 случаев, спустя 1 год от начала терапии – в 91 % случаев (95 % ДИ 72–97), а у 92 % (95 % ДИ 82–97) пациентов не наблюдалось прогрессирования заболевания.

Ответы получены для всех выявленных типов мутаций в гене *RET*, в том числе у 3 пациентов с опухолями, характеризовавшимися приобретенной резидентной мутацией V804 в гене *RET*.

Среди 19 пациентов с РЙР РЩЖ и слиянием *RET*, ранее получавших ТКИ, ОО наблюдался в 79 % случаев (95 % ДИ 54–94). Эффективность селперкатиниба отмечена при различных гистологических типах РЩЖ, в том числе ПРЩЖ, низкокодифференцированном, Гюртле-клеточном и анапластическом ПРЩЖ, независимо от гена-партнера по слиянию. Например, у 1 из 2 пациентов с анапластическим РЩЖ, получивших лечение, наблюдался ответ на него в течение 18 мес. Через 1 год он сохранился в 71 % случаев (95 % ДИ 39–88), у 64 % (95 % ДИ 37–82) пациентов прогрессирование заболевания не выявлено.

Ответ на терапию селперкатинибом представлен в табл. 1.

У большинства пациентов всех исследуемых групп выявлено уменьшение суммы диаметров таргетных очагов (рис. 1).

Наиболее распространенными НЯ III и IV степени тяжести оказались артериальная гипертензия (21 % случаев), повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) (11 % случаев), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (9 % случаев), гипонатриемия (8 % случаев) и диарея (6 % случаев). У 3 % пациентов зарегистрированы 5 НЯ V степени тяжести (кровохарканье, кровотечение в процессе лечения, сепсис, остановка сердца, сердечная недостаточность). Все они, по мнению исследователей, не были связаны с приемом селперкатиниба. НЯ у пациентов с МРЩЖ с мутацией в гене *RET* и у пациентов с немедулярным РЩЖ и слиянием *RET*, получавших лечение селперкатинибом ($n = 162$), представлены в табл. 2. Указанные НЯ возникли по

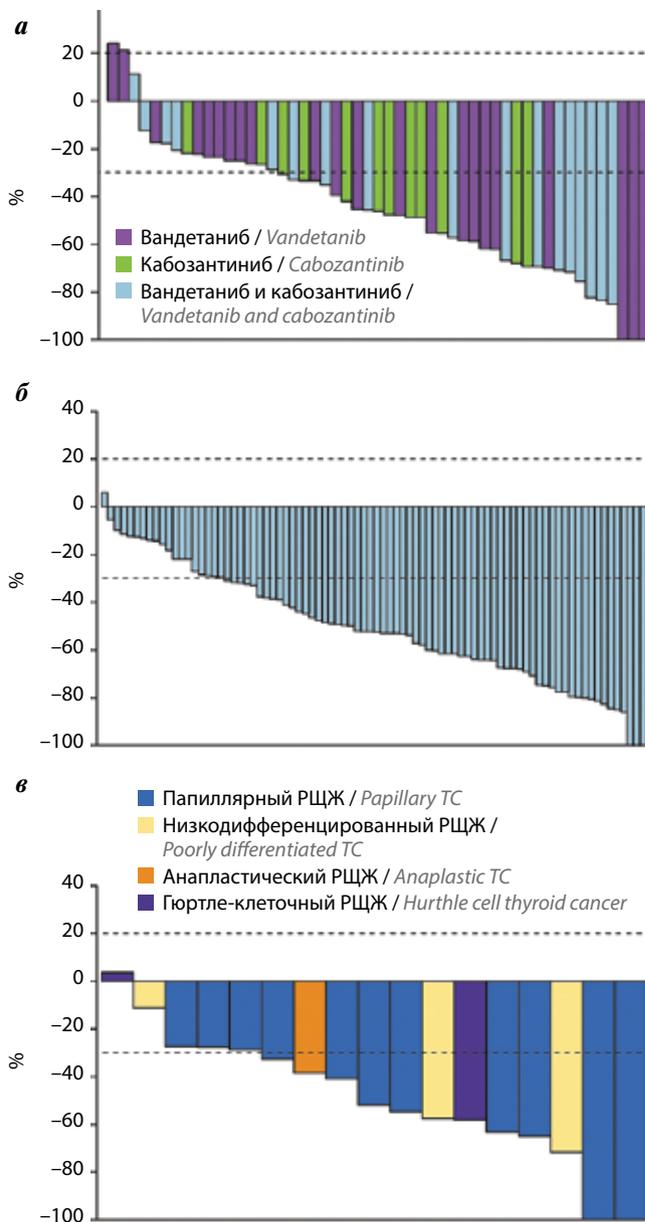


Рис. 1. Максимальные изменения размера опухоли: а – у пациентов с медулярным раком щитовидной железы (РЩЖ) и мутацией в гене *RET*, ранее получавших терапию вандетанибом, кабозантинибом или обоими препаратами; б – у пациентов с медулярным РЩЖ и мутацией в гене *RET*, ранее не получавших лечение вандетанибом или кабозантинибом; в – у пациентов с немедулярным РЩЖ и слиянием *RET*, ранее получавших терапию

Fig. 1. Maximum changes in tumor size: а – in patients with medullary thyroid cancer (TC) and mutation in the *RET* gene previously treated with vandetanib, cabozantinib, or both; б – in patients with medullary TC and mutation in the *RET* gene not previously treated with vandetanib or cabozantinib; в – in patients with nonmedullary TC and *RET* fusion previously having been treated

меньшей мере у 15 % пациентов. Их связь с терапией определялась в ходе исследований.

Число пациентов с ранее леченным МРЩЖ с мутацией в гене *RET* и ОО на селперкатиниб превышала долю пациентов с ОО на ранее одобренные препараты

Таблица 1. Эффективность терапии рака щитовидной железы (РЩЖ) селперкатинибом (по данным независимого центрального анализа) [30]**Table 1.** Efficacy of thyroid cancer (TC) therapy with selpercatinib (based on independent central analysis) [30]

Показатель Parameter	Ранее леченный медуллярный РЩЖ с мутацией <i>RET</i> (<i>n</i> = 55) Previously treated medullary TC with <i>RET</i> mutation (<i>n</i> = 55)	Ранее нелеченный медуллярный РЩЖ с мутацией <i>RET</i> (<i>n</i> = 88) Previously untreated medullary TC with <i>RET</i> mutation (<i>n</i> = 88)	Ранее леченный немедуллярный РЩЖ с наличием слияния гена <i>RET</i> (<i>n</i> = 19) Previously treated nonmedullary TC with presence of <i>RET</i> gene fusion (<i>n</i> = 19)
Объективный ответ, % (95 % ДИ) Objective response, % (95 % CI)	69 (55–81)	73 (62–82)	79 (54–94)
Число пациентов с объективным ответом, <i>n</i> Number of patients with objective response, <i>n</i>	32 (84)	60 (94)	9 (60)
Ответ на терапию: <i>n</i> (%): Response to therapy: <i>n</i> (%):			
полный ответ complete response	5 (9)	10 (11)	1 (5)
частичный ответ partial response	33 (60)	54 (61)	14 (74)
стабилизация заболевания stabilization of the disease	14 (25)	20 (23)	4 (21)
прогрессирование заболевания progression of the disease	1 (2)	2 (2)	0
н/о n/a	2 (4)*	2 (2)	0
ВБП: PFS:			
медиана ВБП (95 % ДИ), мес PFS median (95 % CI), months	Н/о (24,4 – н/о) N/a (24.4 – n/a)	23,6 (н/о – н/о) 23.6 (n/a – n/a)	20,1 (9,4 – н/о) 20.1 (9.4 – n/a)
сохранение ответа спустя 1 год после начала лечения (95 % ДИ), % persistence of response 1 year after initiation of treatment (95 % CI), %	82 (69–90)	92 (82–97)	64 (37–82)

*Учен 1 пациент, который умер до первой оценки ответа. Медиана нестабильна, поскольку основана на <10 % от общего количества явлений.

Примечание. Для медуллярного РЩЖ с мутацией в гене *RET* «ранее леченный» означает, что ранее была проведена терапия вандетанибом, кабозантинибом или обоими препаратами, «ранее нелеченный» – что пациенты ранее не получали терапию вандетанибом и кабозантинибом. ДИ – доверительный интервал; н/о – не подлежит оценке; ВБП – выживаемость без прогрессирования.

*Included 1 patient who died before the first response assessment. The median is unstable because it is based on <10 % of the total number of events.

Note. For medullary TC with a mutation in the *RET* gene, “previously treated” means that there has been prior therapy with vandetanib, cabozantinib, or both, “previously untreated” – means that patients have not received prior therapy with vandetanib and cabozantinib. CI – confidence interval; n/a – no subject is applicable for evaluation; PFS – progression-free survival.

1-й линии. Селперкатиниб потенциально имел лучший профиль безопасности.

Кроме того, по данным L.E. Raez и соавт., которые оценили качество жизни пациентов в исследовании LIBRETTO-001, у большинства больных во время лечения селперкатинибом наблюдались стабилизация заболевания или улучшение показателей по большинству пунктов опросника оценки качества жизни при онкологической патологии Quality of Life Questionary Core 30 (QLQ-C30) Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life, EORTC) [32].

В 2024 г. L.J. Wirth и соавт. представили обновленные данные исследования LIBRETTO-001, посвященного безопасности и эффективности селперкатиниба, проведенного на большей группе пациентов. У 324 из 837 больных, включенных в исследование с мая 2017 г. по май 2022 г., выявлен МРЩЖ с мутацией в гене *RET*, у 66 – немедуллярный РЩЖ со слиянием *RET* [33]. В группе *RET*-мутированного МРЩЖ проанализированы 2 подгруппы пациентов: ранее не получавших лечение (*n* = 143) и ранее получавших терапию любыми мультикиназными ингибиторами (*n* = 152).

Частота ОО в группе ранее проводившегося лечения составила 82,5 % (95 % ДИ 75,3–88,4), при этом

Таблица 2. Нежелательные явления (НЯ) у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы с мутацией в гене *RET* и у пациентов с немедуллярным раком щитовидной железы и слиянием *RET* ($n = 162$), получавших лечение селперкатинибом, n (%)
Table 2. Adverse events (AEs) in *RET*-mutated medullary thyroid cancer patients and patients with nonmedullary thyroid cancer and *RET* fusion ($n = 162$) treated with selpercatinib, n (%)

НЯ AEs	Все НЯ, независимо от вида рака и наличия предшествующего лечения All AEs, regardless of type of cancer and presence of prior treatment					НЯ, возникшие в ходе лечения Treatment-emergent AEs		
	I степень тяжести Grade I severity	II степень тяжести Grade II severity	III степень тяжести Grade III severity	IV степень тяжести Grade IV severity	Любая степень тяжести Any grade severity	III степень тяжести Grade III severity	IV степень тяжести Grade IV severity	Любая степень тяжести Any grade severity
Любое Any	9 (6)	42 (26)	95 (59)	11 (7)	162 (100)	45 (28)	3 (2)	153 (94)
Сухость во рту Dry mouth	69 (43)	5 (3)	0	0	74 (46)	0	0	63 (39)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	10 (6)	25 (15)	34 (21)	0	69 (43)	19 (12)	0	49 (30)
Диарея Diarrhea	44 (27)	8 (5)	9 (6)	0	61 (38)	4 (3)	0	27 (17)
Утомляемость Fatigue	35 (22)	24 (15)	2 (1)	0	61 (38)	1 (1)	0	41 (25)
Повышение уровня аспартата-минотрансферазы Increased level of aspartate aminotransferase	37 (23)	6 (4)	13 (8)	1 (1)	57 (35)	12 (7)	1 (1)	45 (28)
Тошнота Nausea	44 (27)	13 (8)	0	0	57 (35)	0	0	25 (15)
Запор Constipation	44 (27)	11 (7)	1 (1)	0	56 (35)	0	0	26 (16)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы Increased level of alanine aminotransferase	26 (16)	7 (4)	17 (10)	1 (1)	51 (31)	16 (10)	1 (1)	42 (26)
Головная боль Headache	36 (22)	11 (7)	4 (2)	0	51 (31)	1 (1)	0	21 (13)
Периферические отеки Peripheral edema	42 (26)	5 (3)	1 (1)	0	48 (30)	0	0	29 (18)
Повышение уровня креатинина в крови Increased blood creatinine level	27 (17)	12 (7)	0	0	39 (24)	0	0	22 (14)
Боль в животе Abdominal pain	25 (15)	8 (5)	5 (3)	0	38 (23)	0	0	6 (4)
Артралгия Arthralgia	25 (15)	10 (6)	0	0	35 (22)	0	0	8 (5)
Рвота Vomiting	26 (16)	8 (5)	1 (1)	0	35 (22)	0	0	12 (7)
Гипокальциемия Hypocalcemia	14 (9)	13 (8)	6 (4)	1 (1)	34 (21)	0	0	5 (3)
Боль в спине Back pain	19 (12)	10 (6)	2 (1)	0	31 (19)	0	0	1 (1)

Окончание табл. 2
The end of table 2

НЯ AEs	Все НЯ, независимо от вида рака и наличия предшествующего лечения All AEs, regardless of type of cancer and presence of prior treatment					НЯ, возникшие в ходе лечения Treatment-emergent AEs		
	I степень тяжести Grade I severity	II степень тяжести Grade II severity	III степень тяжести Grade III severity	IV степень тяжести Grade IV severity	Любая степень тяжести Any grade severity	III степень тяжести Grade III severity	IV степень тяжести Grade IV severity	Любая степень тяжести Any grade severity
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме Electrocardiogram QT prolongation	11 (7)	16 (10)	4 (2)	0	31 (19)	3 (2)	0	21 (13)
Кашель Cough	25 (15)	4 (2)	0	0	29 (18)	0	0	2 (1)
Сыпь Rash	25 (15)	3 (2)	0	0	28 (17)	0	0	13 (8)
Головокружение Dizziness	25 (15)	2 (1)	0	0	27 (17)	0	0	9 (6)
Вздутие живота Bloating	18 (11)	7 (4)	0	0	25 (15)	0	0	12 (7)
Гипотиреоз Hypothyroidism	14 (9)	11 (7)	0	0	25 (15)	0	0	12 (7)
Увеличение массы тела Weight gain	11 (7)	9 (6)	5 (3)	0	25 (15)	1 (1)	0	8 (5)

в 23,8 % случаях достигнут ПО. В группе предшествующей терапии ТКИ ЧОО оказалась равной 77,6 % (95 % ДИ 70,2–84,0), при этом в 12,5 % случаев получен ПО. В общей когорте пациентов с МРЩЖ и *RET*-мутацией ($n = 295$) ЧОО составила 79,5 % (95 % ДИ 72,9–85,0) у больных с мутацией М918Т и 80,9 % (95 % ДИ 72,3–87,8) у больных с другими типами мутаций.

Медиана длительности достигнутого ответа у пациентов, не получавших ранее терапию, на момент среза данных не была достигнута (95 % ДИ 51,3 – не достигнута (NE)) при медиане наблюдения 39,4 мес, у пациентов, ранее получавших лечение ТКИ, – 45,3 мес (95 % ДИ 33,6 – NE) при медиане наблюдения 38,3 мес. Через 4 года от начала лечения у 67,6 % (95 % ДИ 55,6–77) больных, которые не получали предшествующую терапию, ответ сохранился. В общей когорте пациентов с МРЩЖ медиана длительности ответа также не была достигнута, причем ни у больных с мутацией М918Т (95 % ДИ 51,3 – NE), ни у больных с другими типами мутаций (95 % ДИ 36,8 – NE).

При медиане наблюдения 42,4 мес медиана ВБП в группе пациентов, ранее не получавших лечение, достигнута не была (95 % ДИ 53,1 – NE), в группе предшествующей терапии ТКИ при медиане наблюдения 44 мес она составила 41,4 мес (95 % ДИ 30,2 – NE).

Трехлетняя ВБП оказалась равной 75,2 % (95 % ДИ 66,8–81,8) и 54,6 % (95 % ДИ 45,6–62,8) соответственно.

В группе пациентов, ранее не получавших лечение, при медиане наблюдения 44,6 мес медиана ОВ не была достигнута, в группе предшествующей терапии ТКИ при медиане наблюдения 46,9 мес составила 64,3 мес. Трехлетняя ОВ оказалась равной 89,7 и 67,8 % соответственно.

Проанализированы также данные пациентов с немедулярным РЩЖ и слияниями гена *RET* (больных, ранее не получавших системного лечения, кроме радиойодтерапии ($n = 24$), и больных, которым ранее проведена системная терапия ТКИ ($n = 41$)).

Частота ОО у пациентов, не получавших ранее лечения, и у пациентов, которым была проведена системная противоопухолевая терапия, составила 95,8 % (95 % ДИ 78,9–99,9) и 85,4 % (95 % ДИ 70,8–94,4) соответственно. ПО зарегистрирован в 20,8 и 12,2 % случаев соответственно. У пациентов, ранее не получавших терапию, при медиане наблюдения 17,8 мес медиана длительности ответа не была достигнута (95 % ДИ 42,8 – NE), а ЧОО при медиане наблюдения 24 мес составила 90,9 %. В группе предшествующего лечения ТКИ при медиане наблюдения 33,9 мес медиана

длительности ответа оказалась равной 26,7 мес (95 % ДИ 12,1 – NE), а ЧОО при медиане наблюдения 48 мес – 45,6 %.

У пациентов, ранее не получавших терапию, при медиане наблюдения 24,9 мес медиана ВБП не была достигнута (95 % ДИ 44,2 – NE), а в группе предшествующей терапии при медиане наблюдения 30,4 мес она составила 27,4 мес (95 % ДИ, 14,5 – NE). Двухлетняя ВБП в этих группах оказалась равной 95,2 и 57,1 % соответственно. При медианах наблюдения 38,7 и 36,9 мес медиана ОВ не была достигнута ни в одной из анализируемых групп. Трехлетняя ОВ в группе пациентов, ранее не получавших лечение, и в группе предшествующей терапии оказалась равной 94,4 и 65,5 % соответственно.

По данным L.J. Wirth и соавт., наиболее распространенными НЯ III степени и выше (≥ 5 %), возникшими во время лечения, были артериальная гипертензия (при МРЩЖ – в 21,6 % случаев, при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – в 15,2 %) и повышение уровня АЛТ (при МРЩЖ – в 9 % случаев, при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – в 6,1 %). Удлинение интервала QT III степени и выше наблюдалось у 4,3 % пациентов с МРЩЖ и у 4,5 % пациентов с немедулярным РЩЖ. Наиболее распространенными НЯ III степени и выше, связанными с лечением, также были артериальная гипертензия (при МРЩЖ в 14,5 % случаев, при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – в 6,1 %) и повышение уровня АЛТ (при МРЩЖ в 7,4 % случаев, при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – в 3 %). Чаще всего у пациентов с МРЩЖ возникали такие серьезные НЯ, как пневмония (4,6 % случаев) и боль в области живота, у пациентов с МРЩЖ и РЩЖ – эпизод спутанности сознания (по 4,5 % случаев). При МРЩЖ наиболее распространенным серьезным НЯ, связанным с лечением, был асцит (1,5 % случаев), при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – абдоминальная боль, гипербилирубинемия, рвота, холестаза и лимфопения (по 1 случаю).

Таким образом, обновленные данные исследования LIBRETTO-001, в которое вошли пациенты с МРЩЖ с *RET*-мутацией и немедулярным РЩЖ с альтерациями в гене *RET*, включающие результаты 3-летнего наблюдения на значимо большей когорте пациентов, подтверждают стабильность и длительность ответа на терапию селперкатинибом во всех подгруппах и безопасность этого препарата.

Несмотря на то что применение селперкатиниба продемонстрировало хорошие результаты при распространенном МРЩЖ с мутациями в гене *RET* в ходе исследования I и II фаз, эффективность этого препарата по сравнению с одобренными мультикиназами ингибиторами долгое время оставалась неясна.

J. Nadoux и соавт. провели рандомизированное исследование III фазы LIBRETTO-531, в ходе которого

сравнили эффективность селперкатиниба в качестве 1-й линии терапии и кабозантиниба (вандетаниба) [34]. С февраля 2020 г. по март 2023 г. в 176 центрах из 19 стран были проанализированы данные 291 пациента с прогрессирующим МРЩЖ и наличием мутации в гене *RET*. Ранее эти больные не получали ингибиторы киназы для лечения распространенного или метастатического рака. Пациентов рандомизировали в группы селперкатиниба ($n = 193$) и кабозантиниба/вандетаниба (контроля) ($n = 98$; 73 пациента получали кабозантиниб, 25 – вандетаниб).

По данным независимого центрального анализа при медиане наблюдения 12 мес медиана ВБП в группе селперкатиниба не была достигнута и не подлежала оценке, медиана ВБП в контрольной группе составила 16,8 мес (95 % ДИ 12,2–25,1) (рис. 2). Относительный риск (ОР) для прогрессирования заболевания оказался равным 0,28 (95 % ДИ 0,16–0,48; $p < 0,001$), что указывает на значимое увеличение ВБП на фоне терапии селперкатинибом (табл. 3). В группе селперкатиниба 1-летняя ВБП составила 86,8 % (95 % ДИ 79,8–91,6), в контрольной группе – 65,7 % (95 % ДИ 51,9–76,4).

Анализ ВБП по оценке исследователей продемонстрировал схожие результаты: медиана ВБП в группе селперкатиниба не была достигнута и составила 13,9 мес (95 % ДИ 11,1–22,1) в контрольной группе при ОР для прогрессирования заболевания или смерти 0,19 (95 % ДИ 0,11–0,32); 12-месячная выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя составила 91,3 % (95 % ДИ 85,4–94,9) в группе селперкатиниба и 56,9 % (95 % ДИ 43,7–68,1) в контрольной группе.

Одним из объектов наблюдения в исследовании LIBRETTO-531 являлась выживаемость без неэффективности терапии – комплексная конечная точка, учитывающая повышение эффективности и снижение

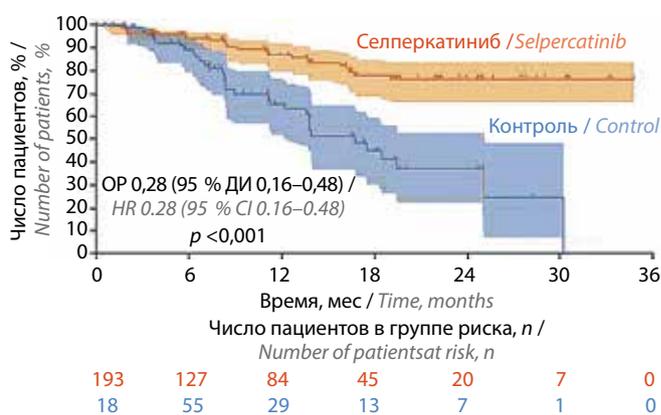


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в группах селперкатиниба и кабозантиниба/вандетаниба (по методу Каплана–Майера) [34]. ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск

Fig. 2. Progression-free survival in the selpercatinib and cabozantinib/vandetanib groups (Kaplan–Mayer method) [34]. CI – confidence interval; HR – hazard ratio

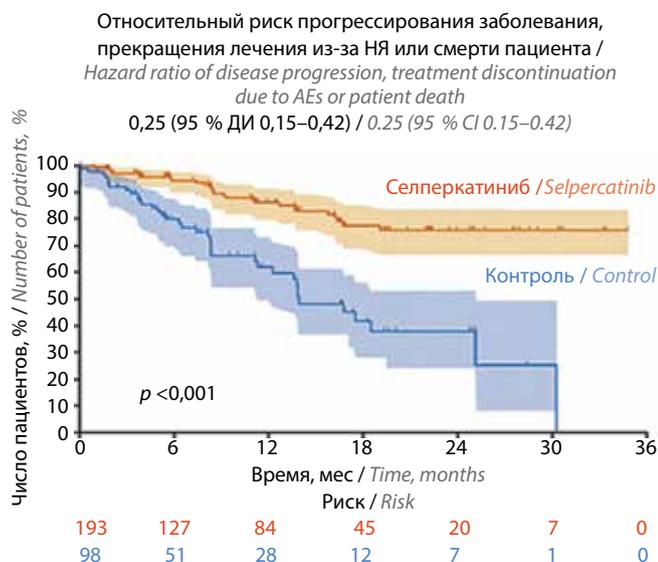


Рис. 3. Выживаемость без неэффективности терапии – время до возникновения прогрессирования заболевания (по данным независимого центрального анализа), прекращения терапии из-за развития в ходе лечения нежелательных явлений (определялось ретроспективно специально созданным независимым аналитическим комитетом, члены которого не знали о распределении пациентов по группам) или смерти в зависимости от того, что произошло раньше, за исключением ситуаций с цензурированием данных до этих событий по иной причине (оценка по методу Каплана–Майера). НЯ – нежелательные явления; ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Survival in the therapy failure-free group – time to onset of disease progression (according to independent central analysis), discontinuation of therapy due to development of adverse events during treatment (determined by retrospectively established independent analysis committee whose members were unaware of the allocation of patients to groups) or death whichever occurred before, except for situations where data were censored prior to these events for another reason (Kaplan–Mayer estimate). AEs – adverse events; CI – confidence interval

токсичности препаратов и лучше отражающая результаты лечения, чем ВБП. В группе селперкатиниба медиана выживаемости без неэффективности терапии не была достигнута, в контрольной группе она составила 13,9 мес (95 % ДИ 11,3–25,1), что соответствует ОР для прогрессирования заболевания и прекращения терапии из-за НЯ, возникших в ходе лечения, или смерти 0,25 (95 % ДИ 0,15–0,42; $p < 0,001$) (рис. 3).

Однолетняя выживаемость без неэффективности терапии в группе селперкатиниба составила 86,2 % (95 % ДИ 79,1–91,0), в контрольной группе – 62,1 % (95 % ДИ 48,9–72,8). По данным независимого центрального анализа общий ответ наблюдался у 69,4 % (95 % ДИ 62,4–75,8) пациентов группы селперкатиниба и 38,8 % (95 % ДИ 29,1–49,2) пациентов контрольной группы. В группе селперкатиниба ПО зафиксирован в 23 (11,9 %) случаях, ЧО – в 111 (57,5 %), в контрольной группе – в 4 (4,1 %) и 34 (34,7 %) случаях соответственно (табл. 4).

При медиане последующего наблюдения более 15 мес отмечено всего 18 смертей; 94,8 % пациентов

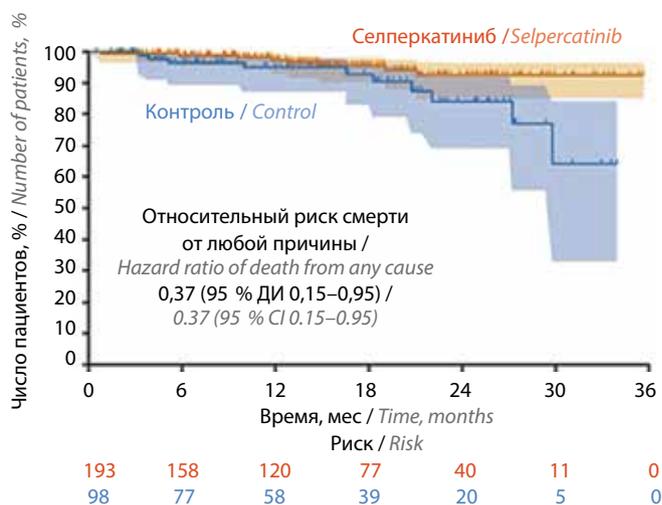


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов групп селперкатиниба и контроля (по методу Каплана–Майера). ДИ – доверительный интервал

Fig. 4. Overall survival of patients in the selpercatinib and control groups (Kaplan–Meier method). CI – confidence interval

группы селперкатиниба и 85,7 % пациентов контрольной группы оставались живы. ОР для смерти от любых причин оказалось равным 0,37 (95 % ДИ 0,15–0,95) (рис. 4). Показатели ОВ спустя 18 мес составили 95,5 % (95 % ДИ 90,1–98,0) в группе селперкатиниба и 92,8 % (95 % ДИ 83,0–97,1) в контрольной группе.

Наиболее распространенными НЯ, развившимися в ходе терапии, в контрольной группе стали диарея (60,8 % случаев), ладонно-подошвенный синдром (42,3 % случаев) и артериальная гипертензия (41,2 % случаев), в группе селперкатиниба – артериальная гипертензия (42,5 % случаев), ксеростомия (31,6 % случаев), диарея (26,4 % случаев) и повышение уровня АЛТ (26,4 % случаев). У пациентов группы контроля на ≥ 10 % чаще, чем в группе селперкатиниба, возникали диарея, повышение уровня АСТ, тошнота, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром, астения, гипокальциемия, мукозиты различных локализаций (стоматит и др.), снижение массы тела, рвота, нарушение вкуса, протеинурия и гипокалиемия. У больных, получавших препарат, в ходе лечения на ≥ 10 % чаще по сравнению с больными контрольной группы развились ксеростомия, периферические отеки и эректильная дисфункция.

Нежелательные явления III степени и выше в ходе лечения возникли в контрольной группе в 76,3 % случаев, в группе селперкатиниба – в 52,8 %. Наиболее распространенными тяжелыми НЯ III степени и выше у пациентов группы контроля были гипертензия (17,5 % случаев), воспаление слизистых оболочек (13,4 % случаев), ладонно-подошвенный синдром (9,3 % случаев), у пациентов группы селперкатиниба – артериальная гипертензия (18,7 % случаев), повышение уровней АЛТ (10,4 % случаев) и АСТ (4,7 % случаев), а также

Таблица 4. Результаты лечения пациентов с раком щитовидной железы по данным независимого центрального анализа

Table 4. Outcomes of thyroid cancer patients according to independent central analysis

Показатель Parameter	Группа селперкатиниба (n = 193) Selpercatinib group (n = 193)	Контрольная группа (n = 98) Control group (n = 98)
ВБП: PFS: медиана ВБП (95 % ДИ), мес median PFS (95 % CI), months медиана продолжительности последующего наблюдения (95 % ДИ), мес median of follow-up duration (95 % CI), months 1-летняя ВБП (95 % ДИ), %* 1-year PFS (95 % CI), %* 2-летняя ВБП (95 % ДИ), %* 2-year PFS (95 % CI), %*	Н/о (н/о – н/о) N/a (n/a – n/a) 12,5 (11,1–13,8) 86,8 (79,8–91,6) 76,4 (66,5–83,8)	16,8 (12,2–25,1) 11,0 (7,7–16,6) 65,7 (51,9–76,4) 37,2 (21,9–52,6)
Выживаемость без неэффективности терапии**: Survival without therapy failure**: медиана выживаемости без неэффективности терапии (95 % ДИ), мес median of survival without therapy failure (95 % CI), months медиана продолжительности последующего наблюдения (95 % ДИ), мес median of follow-up duration (95 % CI), months	Н/о (н/о – н/о) N/a (n/a – n/a) 12,5 (11,1–13,8)	13,9 (11,3–25,1) 11,1 (8,1–16,6)
Общая частота ответа (95 % ДИ), %*** Overall response rate (95 % CI), %***	69,4 (62,4–75,8)	38,8 (29,1–49,2)
Ответ, n (%): Response n (%): полный ответ complete response частичный ответ partial response стабилизация заболевания stabilization of the disease стабилизация заболевания на 16 нед и больше stabilization of the disease for 16 weeks or more прогрессирование заболевания progression of the disease н/о n/a	23 (11,9) 111 (57,5) 39 (20,2) 23 (11,9) 4 (2,1) 16 (8,3)	4 (4,1) 34 (34,7) 48 (49,0) 36 (36,7) 1 (1,0) 11 (11,2)

*Выживаемость без прогрессирования (ВБП) оценивалась спустя 12 и 24 мес с помощью метода Каплана–Майера.

**Выживаемость без неэффективности терапии определяли как время от рандомизации до прогрессирования заболевания, прекращения терапии из-за развития в ходе лечения нежелательных явлений или смерти в зависимости от того, что произошло раньше (за исключением ситуаций с цензурированием данных до этих событий по иной причине).

***В этой категории указана доля пациентов с наилучшим ответом (подтвержденным полным или частичным ответом).

Примечание. Н/о – не подлежит оценке; ДИ – доверительный интервал.

*Progression-free survival (PFS) was assessed after 12 and 24 months with the Kaplan-Mayer method.

**Failure-free survival was defined as the time from randomization to disease progression, discontinuation of therapy due to development of adverse events during treatment, or death, whichever occurred first (except when censoring data prior to these events for another reason).

***The proportion of patients with the best response (confirmed complete or partial response) is indicated in this category.

Note. N/a – no subject is applicable for evaluation; CI – confidence interval.

удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (4,7 % случаев).

Серьезные НЯ, возникшие в ходе лечения, наблюдались у 26,8 % пациентов контрольной группы и у 21,8 % пациентов группы селперкатиниба. Наиболее распространенными серьезными НЯ в группе контроля стали артериальная гипертензия (4,1 % случаев) и панкреатит (2,1 % случаев), в группе селперкатиниба – пневмония (1,6 % случаев) и повышение температуры тела (1,6 % случаев).

В контрольной группе НЯ привели к: снижению дозы у 57 (79,2 %) пациентов, получавших кабозантиниб, и у 18 (72 %) пациентов, получавших вандетаниб (в комбинированной контрольной группе – в 77,3 % случаев); прерыванию терапии у 59 (81,9 %) больных, которым был назначен кабозантиниб, и у 16 (64 %) больных, которым был назначен вандетаниб (в комбинированной контрольной группе – в 77,3 % случаев); полному прекращению терапии кабозантинибом или вандетанибом в 26 случаях (в комбинированной контрольной

Таблица 5. Нежелательные явления, развившиеся в ходе терапии

Table 5. Adverse events that developed during therapy

Показатель Parameter	Группа селперкатиниба (n = 193) Selpercatinib group (n = 193)		Группа контроля (n = 97) Control group (n = 97)	
	Любой степени тяжести Any severity grade	III степени тяжести и выше Severity of grade III and above	Любой степени тяжести Any severity grade	III степени тя- жести и выше Severity of grade III and above
Медиана периода терапии (диапазон), нед Median of therapy period (range), weeks	64,9 (3,6–158,9)	–	28,2 (0,9–120,3)* 80,4 (6,1–146,0)**	–
Медиана относительной интенсивности дозы (диапазон), % Median of relative dose intensity (range), %	95,2 (26,4–144,7)	–	68,4 (18,4–131,3)* 79,4 (32,7–118,2)**	–
Любые нежелательные явления, развившиеся на фоне терапии, n (%): Any adverse events that developed during therapy, n (%):	186 (96,4)	102 (52,8)	96 (99,0)	74 (76,3)
связанные с лечением related to treatment	173 (89,6)	72 (37,3)	95 (97,9)	66 (68,0)
приведшие к снижению дозы leading to dose reduction	75 (38,9)	–	57 (79,2)* 18 (72,0)**	–
приведшие к прерыванию терапии leading to interruption of therapy	108 (56,0)	–	59 (81,9)* 16 (64,0)**	–
приведшие к полному прекращению терапии leading to the complete cessation of therapy	9 (4,7)	–	26 (26,8)	–
Нежелательные явления любой степени тяжести, зарегистрированные у ≥20 % пациентов, n (%): Adverse events of any severity reported in ≥20 % of patients, n (%):				
артериальная гипертензия arterial hypertension	82 (42,5)	36 (18,7)	40 (41,2)	17 (17,5)
диарея diarrhea	51 (26,4)	6 (3,1)	59 (60,8)	8 (8,2)
повышение уровня аланинаминотрансферазы increased alanine aminotransferase levels	51 (26,4)	20 (10,4)	33 (34,0)	2 (2,1)
повышение уровня аспаратаминотрансферазы increased levels of aspartate aminotransferase	46 (23,8)	9 (4,7)	37 (38,1)	2 (2,1)
сухость во рту dry mouth	61 (31,6)	1 (0,5)	10 (10,3)	1 (1,0)
головная боль headache	44 (22,8)	1 (0,5)	20 (20,6)	0
утомляемость fatigue	36 (18,7)	7 (3,6)	21 (21,6)	5 (5,2)
тошнота nausea	20 (10,4)	2 (1,0)	31 (32,0)	5 (5,2)
снижение аппетита decreased appetite	23 (11,9)	1 (0,5)	27 (27,8)	5 (5,2)
сыпь rash	28 (14,5)	2 (1,0)	20 (20,6)	2 (2,1)
ладонно-подошвенный синдром palmar-plantar syndrome	6 (3,1)	0	41 (42,3)	9 (9,3)
астения asthenia	21 (10,9)	1 (0,5)	24 (24,7)	4 (4,1)
гипокальциемия hypocalcemia	20 (10,4)	2 (1,0)	25 (25,8)	7 (7,2)
воспаление слизистых оболочек inflammation of mucous membranes	14 (7,3)	1 (0,5)	25 (25,8)	13 (13,4)
снижение массы тела reduced body weight	10 (5,2)	1 (0,5)	27 (27,8)	4 (4,1)
рвота vomiting	15 (7,8)	0	20 (20,6)	2 (2,1)
протеинурия proteinuria	3 (1,6)	0	23 (23,7)	0

*Представлены данные пациентов, получавших кабозантиниб. **Представлены данные пациентов, получавших вандетаниб.

*Data from patients treated with cabozantinib are presented. **Data from patients treated with vandetanib are presented.

группе – 26,8 % случаев). В группе селперкатиниба снижение дозы зарегистрировано у 75 (38,9 %) пациентов, прерывание терапии – у 108 (56 %), полное ее прекращение – у 9 (4,7 %), полная отмена терапии, связанная с селперкатинибом, – у 4 (2,1 %) (табл. 5).

Профиль безопасности селперкатиниба оказался несколько лучше, чем профили кабозантиниба и вандетаниба. Полученные данные подтверждают результаты опорного исследования селперкатиниба I–II фазы LIBRETTO-001 [30, 35]. Профили безопасности селперкатиниба, кабозантиниба и вандетаниба соответствовали таковым в предыдущих исследованиях [1, 2, 35].

Представляем клинический случай применения селперкатиниба при МРЩЖ.

Клинический случай

Пациент М., 81 года, наблюдается в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии с 2018 г. Из анамнеза: 04.10.2017 проведено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии и селективной шейной лимфаденэктомии VI уровня (г. Воронеж). Морфологическое заключение: МРЩЖ (размер опухоли 2,2 см), рост опухоли в окружающей жировой и мышечной тканях, в 4 из 5 лимфатических узлах метастазы. В ходе иммуногистохимического исследования в клетках опухоли выявлена экспрессия кальцитонина, синаптофизина, хромогранина, CD56, CA 19-9, СК7, TTF-1; экспрессия тиреоглобулина, напсина, GATA-3, CDX2, p63, виллина, СК20 не обнаружена. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в клетках опухоли – 10 %. В послеоперационном периоде уровень тиреокальцитонина (ТКТ) составил 2398 (0–10) нг/мл, РЭА – 192,5 (0–4,7) нг/мл.

В ходе очередного обследования от 29.11.2017 по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с фтордезоксиглюкозой, выявлены множественные метаболически активные очаги литического характера (метастазы в костях).

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии с апреля 2018 г. по август 2019 г. проведены 3 курса радионуклидной терапии ^{153}Sm -оксабиформом. Достигнута стойкая стабилизация опухолевого процесса. Однако в мае 2022 г. отмечен рост уровней онкомаркеров: ТКТ – 46 274 нг/мл, РЭА – 2825 нг/мл. В ходе спиральной компьютерной томографии (СКТ) от 30.05.2022 в обоих легких выявлены очаговые образования: в правом легком диаметром до 8 мм (не менее 15 образований), в левом – до 6 мм (не менее 10 образований). Определяются лимфатические узлы: околососудистый (размерами 11 × 8 мм), бифуркационный (размерами до 16 × 15 мм), паратрахеальный (размерами 13 × 6 мм), множественные подмышечные справа (максимальными размерами 34 × 17 мм) (рис. 5, а).

С учетом прогрессирования МРЩЖ пациенту предложено участие в клиническом исследовании. Проведено молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли, в которой обнаружена соматическая мутация в гене RET с.2753T>C р. М918Т, что позволило назначить селективный RET-ингибитор селперкатиниб. С 06.06.2022 препарат применяли в дозе 160 мг 2 раза в день. Через 2 мес после начала приема селперкатиниба отмечены резкое падение уровня ТКТ до 370,1 нг/мл, снижение уровня РЭА до 968,6 нг/мл. При контрольной СКТ, выполненной через 6 мес, ранее визуализируемые очаговые образования в обоих легких и лимфатических узлах не обнаружены (рис. 5, б). В ходе лечения потребовалась однократная коррекция дозы препарата – снижение до 120 мг 2 раза в день – из-за развития артериальной гипертензии.

В ходе контрольных обследований, которые проводили каждые 3 мес, отмечалось дальнейшее снижение онкомаркеров: ТКТ – до 185,4 нг/мл, РЭА – до 134,4 нг/мл. В декабре 2024 г. – через 30 мес после начала приема препарата – по данным СКТ сохранялся стойкий полный радиологический ответ, новых очагов не выявлено. Пациент продолжает принимать селперкатиниб до настоящего

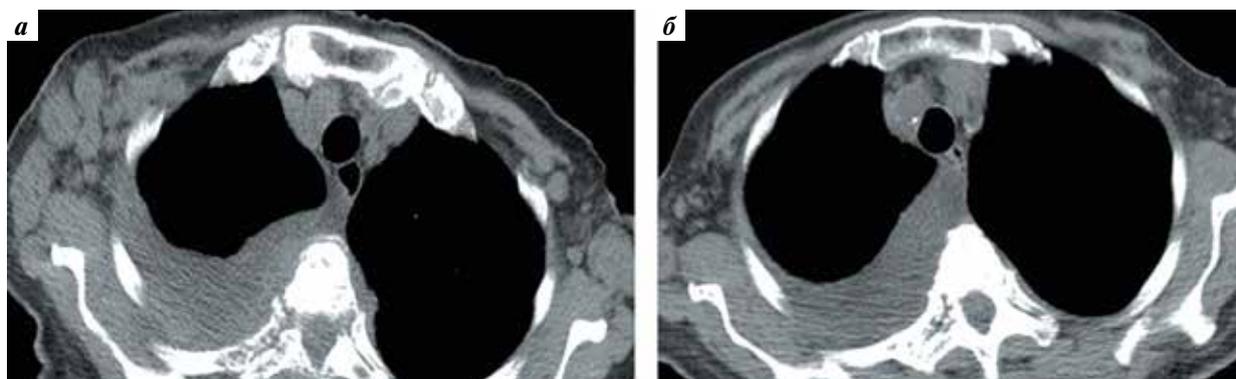


Рис. 5. Спиральная компьютерная томография подмышечных лимфатических узлов пациента М.: а – до начала лечения; б – на фоне приема селперкатиниба

Fig. 5. Spiral computed tomography of the axillary lymph nodes of patient М.: а – before the start of treatment; б – while taking seliparitinib

времени (до января 2024 г.). Таким образом, зарегистрирована стойкая клиническая, рентгенологическая и биохимическая ремиссия.

Обсуждение

В рамках исследования I и II фаз LIBRETTO-001, а также по результатам анализа его обновленных данных селперкатиниб продемонстрировал выраженную и стойкую противоопухолевую активность у пациентов с МРЩЖ и мутацией в гене *RET*, независимо от того, получали ли они ранее терапию вандетанибом или кабозантинибом. Кроме того, получены сведения, свидетельствующие об эффективности селперкатиниба в группе пациентов с РЙР РЩЖ различных гистологических типов и слиянием *RET*, ранее получавших ТКИ.

Терапия селперкатинибом в исследовании III фазы LIBRETTO-531 обеспечила значительно лучшие показатели ВБП по сравнению с применением кабозантиниба или вандетаниба у пациентов с прогрессирующим распространенным МРЩЖ и мутацией в гене *RET*, ранее не получавших ТКИ. Лечение этим препаратом обеспечило лучшие показатели выживаемости без неэффективности терапии, которые в группе селперкатиниба оказались выше, чем показатели ВБП, что говорит о потенциально более точном определении связи между прогрессированием заболевания и токсическим действием препарата. Выживаемость без неэффективности терапии является важным показателем при таких заболеваниях, как МРЩЖ, когда терапия

обычно назначается на длительное время и кумулятивные токсические эффекты могут влиять на исход.

Общая частота развития НЯ, в том числе III степени тяжести и выше, оказалась выше при применении кабозантиниба и вандетаниба, чем при лечении селперкатинибом. НЯ, которые привели к снижению дозы, прерыванию или прекращению терапии, у пациентов, которым назначали стандартную терапию, также встречались чаще, чем у пациентов, получавших селперкатиниб.

Данные исследования LIBRETTO-531 подтвердили, что селективный ингибитор селперкатиниб более эффективен при распространенном *RET*-мутированном МРЩЖ, чем мультикиназные ингибиторы кабозантиниб и вандетаниб. Результаты этого исследования демонстрируют важность своевременного проведения биомаркерного тестирования для выявления активирующих мутаций в гене *RET* с целью индивидуализации выбора терапии 1-й линии у пациентов с распространенным МРЩЖ.

Заключение

Использование эффективных стратегий молекулярного скрининга у пациентов со sporadическим МРЩЖ и прогрессирующим РЙР РЩЖ различных гистологических типов с герминальными или соматическими мутациями в гене *RET* и слиянием *RET* поможет выявить больных, для которых терапия, направленная на ингибирование RET, будет высокоэффективной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wells S.A. Jr, 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
2. 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
3. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioiodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9
4. 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
5. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость левнатиниба при радиоiodрезистентном 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
Vorodavina 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. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):65–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72
6. Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;66:64–73. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.007
7. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016;42:47–55. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.11.003
8. Резолюция экспертного совета по теме «Клиническая практика лекарственной терапии рака щитовидной железы». *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):132–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-132-138
Resolution of the expert council on the topic “Clinical practice of drug therapy of thyroid cancer”. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):132–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-132-138
9. Khan M.S., Qadri Q., Makhdoomi M.J. *RET/PTC* gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinicopathological correlations. *Pathol Oncol Res* 2018;26(1):507–13. DOI: 10.1007/s12253-018-0540-3
10. Belli C., Penault-Llorca F., Ladanyi M. et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2021;32(3):337–50. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.021
11. Taccaliti A., Silvetti F., Palmone G., Boscaro M. Genetic alterations in medullary thyroid cancer: diagnostic and prognostic markers. *Curr Genomics* 2011;12(8):618–25. DOI: 10.2174/138920211798120835
12. 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
13. Scurini C., Quadro L., Fattoruso O. et al. Germline and somatic mutations of the RET protooncogene in apparently sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol* 1998;137(1):51–7. DOI: 10.1016/s0303-7207(97)00234-7
 14. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050
 15. Liu Z., Hou P., Ji M. et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3106–16. DOI: 10.1210/jc.2008-0273
 16. Landa I., Ibrahimipasic T., Boucai L. et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):1052–66. DOI: 10.1172/JCI85271
 17. Pozdnyev N., Gay L.M., Sokol E.S. et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res* 2018;24(13):3059–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
 18. Васильев Е.В., Румянцев П.О., Саенко В.А. и др. Молекулярный анализ структурных нарушений генома папиллярных карцином щитовидной железы. *Молекулярная биология* 2004;38(4):642–53.
Vasiliev E.V., Rumyantsev P.O., Saenko V.A. et al. Molecular analysis of structural disorders of the genome of papillary thyroid carcinomas. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2004;38(4):642–53. (In Russ.).
 19. Al-Jundi M., Thakur S., Gubbi S., Klubo-Gwiedzinska J. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer – a comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2104. DOI: 10.3390/cancers12082104
 20. Agrawal N., Jiao Y., Sausen M. et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E364–9. DOI: 10.1210/jc.2012-2703
 21. Santoro M., Papotti M., Chiappetta G. et al. RET activation and clinicopathologic features in poorly differentiated thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):370–9. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8174
 22. Duan H., Li Y., Hu P. et al. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. *Histopathology* 2019;75(6):890–9. DOI: 10.1111/his.13942
 23. Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E. et al. Distinct pattern of RET oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997;57(9):1690–4.
 24. Ciampi R., Giordano T.J., Wikenheiser-Brokamp K. et al. HOOK3-RET: a novel type of RET/PTC rearrangement in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):445–52. DOI: 10.1677/ERC-07-0039
 25. Vanden Borre P., Schrock A.B., Anderson P.M. et al. Pediatric, adolescent, and young adult thyroid carcinoma harbors frequent and diverse targetable genomic alterations, including kinase fusions. *Oncologist* 2017;22(3):255–63. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0279
 26. Su X., Li Z., He C. et al. Radiation exposure, young age, and female gender are associated with high prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7(13):16716–30. DOI: 10.18632/oncotarget.7574
 27. Mizuno T., Iwamoto K., Kyoizumi S. et al. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation. *Oncogene* 2000;19(3):438–43. DOI: 10.1038/sj.onc.1203343
 28. Ricarte-Filho J., Li S., Garcia-Rendueles M. et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest* 2013;123(11):4935–44. DOI: 10.1172/JCI69766
 29. Bounacer A., Wicker R., Caillou B. et al. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 1997;15(11):1263–73. DOI: 10.1038/sj.onc.1200206
 30. 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
 31. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
 32. Raez L.E., Kang H., Ohe Y. et al. Patient-reported outcomes with selpercatinib treatment in patients with RET-driven cancers in the phase I/II LIBRETTO-001 trial. *ESMO Open* 2024;9(5):103444. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103444
 33. Hadoux J., Elisei R., Brose M.S. et al. LIBRETTO-531 trial investigators, phase 3 trial of selpercatinib in advanced RET-mutant medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2023;389(20):1851–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2309719
 34. Drilon A., Subbiah V., Gautschi O. et al. Selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023;41(2):385–94. DOI: 10.1200/JCO.22.00393
 35. Wirth L.J., Brose M.S., Subbiah V. et al. Durability of response with selpercatinib in patients with RET-activated thyroid cancer: long-term safety and efficacy from LIBRETTO-001. *J Clin Oncol* 2024;42(27):3187–95. DOI: 10.1200/JCO.23.02503

Вклад авторов

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
Т.В. Кекеева, П.А. Исаев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova: review of publications on the topic of the article, data collection and processing, article writing;
T.V. Kekeeva, P.A. Isaev: review of publications on the topic of the article, article writing.

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>
Т.В. Кекеева / T.V. Kekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6759-2598>
П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0009-0001-2728-2154>

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient gave written informed consent to publish his data.

Статья поступила: 23.01.2025. Принята к публикации: 24.02.2025. Опубликовано онлайн: 25.03.2025.

Article submitted: 23.01.2025. Accepted for publication: 24.02.2025. Published online: 25.03.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-89-94>

Для цитирования: Резолюция экспертного совета по вопросам диагностики и терапии RET-положительного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2025;15(1):89–94.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-89-94>

For citation: Resolution of the Expert Council on the problems of diagnosis and therapy of RET-positive thyroid cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(1):89–94. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-89-94>

Резолюция экспертного совета по вопросам диагностики и терапии RET-положительного рака щитовидной железы

Resolution of the Expert Council on the problems of diagnosis and therapy of RET-positive thyroid cancer

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований эндокринной системы. Он занимает 7-е место в мире среди других онкологических заболеваний. Заболеваемость РЩЖ в 2022 г. составила 821 214 случаев [1]. В РФ в 2022 г. эта патология занимала 13-е место среди злокачественных опухолей, при этом выявлены 14605 новых случаев РЩЖ. В то же время по темпам роста заболеваемости в нашей стране РЩЖ находится на 2-м месте; с 2012 по 2022 г. она увеличилась на 39 % [2].

Выделяют несколько основных гистологических вариантов РЩЖ, среди которых наиболее распространенным является дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ) (до 90 % случаев). Медулярный РЩЖ (МРЩЖ) встречается в 5 % случаев, другие редкие формы опухоли, включая анапластический РЩЖ, – в 5 % [3].

На сегодняшний день выделяют несколько основных молекулярно-генетических факторов развития РЩЖ, папиллярного РЩЖ.

- Для ДРЩЖ (папиллярного подтипа РЩЖ) до 75 % всех мутационных событий происходит в генах *BRAF*, *NRAS*, *HRAS* и *KRAS* [4]. Хорошо известным драйверным событием в канцерогенезе РЩЖ является аномальная активность тирозинкиназы RET, играющей ключевую роль в развитии папиллярного РЩЖ и МРЩЖ. Согласно данным проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) частота химерных перестроек RET в папиллярном РЩЖ составляет до 7 % [4]. В папиллярных опухолях щитовидной железы, индуцированных лучевой терапией или ионизирующей радиацией, перестройки RET встречаются в 55–85 % случаев [5, 6].
- Ключевым фактором развития МРЩЖ являются альтерации в гене RET. Этиология данной патоло-

гии в рамках наследственного синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН2) связана с герминальной мутацией в гене RET (до 98 % случаев). Спорадический МРЩЖ ассоциируется с соматическими мутациями в гене RET (около 50 % случаев) [7, 8].

Несмотря на единое кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ДРЩЖ и МРЩЖ можно рассматривать как различные нозологии в связи с различием в эмбриональном развитии [9].

Как правило, ДРЩЖ – медленно развивающееся и прогрессирующее онкологическое заболевание. Общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость пациентов с данной патологией составляет 98,6; 94,7 и 87,4 % соответственно [10]. Частота возникновения отдаленных метастазов при ДРЩЖ – менее 5 %, частота локорегионарных рецидивов – около 15 % [11–13]. Первой линией лечения распространенного/метастатического ДРЩЖ является терапия радиоактивным йодом – ¹³¹I. Данный метод позволяет достичь 10-летней выживаемости без прогрессирования у 90 % больных. При развитии рефрактерности к радиоактивному йоду показатели 10-летней выживаемости снижаются до 10–29 % [14].

Течение спорадического МРЩЖ более агрессивное и непредсказуемое. У 70 % пациентов с пальпируемым узлом в щитовидной железе имеются регионарные метастазы, у 10 % – отдаленные метастазы. Прогноз заболевания зависит от стадии заболевания на момент установления диагноза. Так, общая 10-летняя выживаемость при I, II, III и IV стадиях составляет 100, 93, 71 и 21 % соответственно. Несмотря на активное выявление МРЩЖ в последние годы, у 50 % больных заболевание диагностируется на III–IV стадиях [15].

Неоднородность природы ДРЩЖ и МРЩЖ определяет различие диагностических и терапевтических

подходов. Особенно это актуально при определении терапевтической тактики при рецидивирующем или первично-метастатическом ДРЩЖ или МРЩЖ.

При выборе варианта системной терапии для пациентов с прогрессирующим, рефрактерным к радиоактивному йоду ДРЩЖ (РЙР ДРЩЖ) или метастатическим МРЩЖ национальные и международные клинические руководства по терапии РЩЖ отдают предпочтение тирозинкиназным ингибиторам.

Так, при выявлении перестроек в гене *RET* у пациентов с РЙР ДРЩЖ, а также при обнаружении герминальной или соматической мутации в гене *RET* у пациентов с МРЩЖ показано назначение высокоселективного перорального тирозинкиназного ингибитора селперкатиниба, направленного на *RET*-рецептор [9, 16–19]. В исследовании LIBRETTO-001 оценивались эффективность и безопасность этого препарата при *RET*-положительном ДРЩЖ у пациентов, не получавших системное лечение ($n = 24$), и пациентов, которым была проведена предшествующая терапия ($n = 41$). Частота объективного ответа в группах предшествующей системной терапии и без нее достигла 95,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 79–100) и 85,4 % (95 % ДИ 71–94) соответственно. В группе предшествующей терапии медиана длительности ответа составила 26,7 мес (95 % ДИ 12,1 – не достигнута), а медиана времени без прогрессирования (ВБП) – 27,4 мес (95 % ДИ 14,5 – не достигнута). Медианы длительности ответа и ВБП у пациентов, не получавших ранее системного лечения, оставались недостижимыми при медиане наблюдения более 2 лет. Через 2 года у 95,2 % больных, которым не проводили системную терапию, и у 57,1 % больных, получивших предварительное лечение, признаков прогрессирования отмечено не было [20].

При *RET*-положительном МРЩЖ продемонстрировано преимущество селперкатиниба по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом в рандомизированном исследовании III фазы LIBRETTO-531 ($n = 291$). Терапия этим препаратом значимо снижала относительный риск прогрессирования и смерти – на 72 % (отношение рисков 0,28; 95 % ДИ 0,165–0,475; $p < 0,001$). Медиана ВБП в группе селперкатиниба не была достигнута, тогда как в контрольной группе она составила 16,8 мес (95 % ДИ 12,2–25,1). Продемонстрировано преимущество данного препарата в отношении 1-летней ВБП (86,8 % против 65,7 %) и частоты объективного ответа (69,4 % против 38,8 %). Селперкатиниб характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом. Снижение дозы препарата в группах селперкатиниба и контроля потребовалось в 38,9 и 77,3 % случаев соответственно, отмена терапии – в 4,7 и 26,8 % случаев соответственно [21].

Целью экспертного совета явилось рассмотрение современных подходов к диагностике и лечению РЩЖ с оценкой новых методов терапии данной патологии.

В ходе экспертного совета проанализированы современные подходы к диагностике альтераций гена *RET* при РЩЖ, рекомендованы оптимальные методы их выявления, выделены критерии для назначения системного лечения РЩЖ и определено место селперкатиниба в лекарственной терапии РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ.

Современные подходы к диагностике альтераций гена *RET* при раке щитовидной железы

Определение молекулярно-генетических факторов развития РЩЖ и выделение драйверных лидирующих в онкогенезе генетических поломок привели к появлению нового персонализированного подхода к лечению пациентов с ДРЩЖ и МРЩЖ [22].

Перестройки и мутации в гене *RET* крайне редко сочетаются с другими генетическими изменениями. Эти нарушения и мутации в генах *RAS* и *BRAF*, как правило, являются взаимоисключающими. Очевидно, альтерации гена *RET* представляют собой независимые онкогенные драйверы и могут быть уникальной терапевтической мишенью при РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ [23, 24]. Выявление альтераций гена *RET* должно рассматриваться как необходимая составляющая диагностики и выбора стратегии эффективного лечения при РЩЖ.

Экспертный совет пришел к заключению о необходимости проведения молекулярно-генетической диагностики альтераций гена *RET*.

- Всем пациентам при постановке первичного диагноза МРЩЖ рекомендовано молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутаций в гене *RET*.
- Для индивидуализации тактики системной терапии при рецидивном, нерезектабельном или метастатическом МРЩЖ, если это еще не сделано, следует провести молекулярно-генетическое исследование патоморфологического опухолевого материала на наличие мутаций в гене *RET*.
- Для индивидуализации тактики системной терапии при рецидивном, нерезектабельном или метастатическом РЙР ДРЩЖ, если это еще не сделано, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование патоморфологического опухолевого материала на наличие перестроек в гене *RET*.

Экспертный совет определил оптимальные методы молекулярно-генетической диагностики альтераций гена *RET*:

- для обнаружения мутаций в гене *RET* при МРЩЖ предпочтительными методами являются секвенирование по Сэнгеру и секвенирование нового поколения ДНК (DNA next generation sequencing, DNA-NGS);
- для обнаружения перестроек в гене *RET* при РЙР ДРЩЖ предпочтение следует отдавать полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией,

флуоресцентной гибридизации *in situ*, NGS РНК (RNA-NGS).

Системная терапия рака щитовидной железы

В терапии распространенных нерезектабельных и метастатических форм РЩЖ рекомендуется индивидуальный подбор препарата для системной таргетной терапии. Необходимо учитывать молекулярно-генетический профиль опухоли, а также прогноз эффективности и безопасности конкретного лекарственного средства с целью увеличения показателей общей выживаемости и улучшения переносимости лечения [9, 16–19].

Для определения оптимальной терапевтической тактики лечения РЩЖ экспертный совет рассмотрел критерии и факторы, влияющие на принятие решения о начале системной терапии RET-положительных РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ.

RET-положительный радиоодрефрактальный дифференцированный рак щитовидной железы. При развитии радиоодрефрактальности, т.е. неэффективности РЙТ и доказанном прогрессировании заболевания в течение

последних 12 мес, согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1) с целью увеличения показателей общей выживаемости рекомендована системная таргетная терапия препаратами, зарегистрированными в РФ [9]. Повышение уровней тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину само по себе, без структурного прогрессирования по данным RECIST 1.1, не является показанием к началу таргетной терапии [9].

Экспертный совет определил факторы, влияющие на принятие решения о назначении системной терапии при РЙР ДРЩЖ (табл. 1) [25].

RET-положительный медуллярный рак щитовидной железы. Системная терапия назначается пациентам при доказанном прогрессировании заболевания по критериям RECIST 1.1 в случаях местно-распространенного нерезектабельного и/или метастатического МРЩЖ, наличия симптомов компрессии или инвазии жизненно важных органов, развития паранеопластических эндокринных синдромов (диареи, адренокортикотропинзависимого гиперкортицизма) [16].

Таблица 1. Факторы, влияющие на принятие решения о назначении системной терапии при радиоодрефрактальном дифференцированном раке щитовидной железы

Table 1. Factors affecting decision making in prescription of systemic therapy for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

Фактор Factor	Рассмотреть возможность начала системной терапии Consider possibility of starting systemic therapy	Продолжить активное наблюдение Continue active observation
Симптомы, связанные с опухолью Tumor-associated symptoms	Есть Present	Нет Absent
Близость к критически важным анатомическим структурам Proximity to critically important anatomical structures	Есть Present	Нет Absent
Исходный размер опухоли, мм Initial tumor size, mm	≥40	≤40
Среднее время удвоения объема опухоли (метастазов) Mean tumor (metastases) doubling time	6–12 мес 6–12 months	>1 года >1 year
Размер и локализация метастазов Size and location of metastases	Размер метастазов >10 мм. Метастазы в легких и/или в печени, и/или в головном мозге Size of metastases >10 mm. Metastases in the lungs and/or liver and/or brain	Размер метастазов <10 мм. Нет висцеральных метастазов. Есть метастазы в костях Size of metastases <10 mm. No visceral metastases. Metastases in bones
Статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы, балл Eastern Cooperative Oncology Group status, score	0	≥1
Гистологический тип опухоли Histological type of the tumor	RET-положительный дифференцированный рак щитовидной железы RET-positive differentiated thyroid cancer	

Примечание. Применение селективного ингибитора RET селперкатиниба для системного лечения радиоодрефрактального дифференцированного рака щитовидной железы возможно с 12 лет [26].

Note. Selective RET inhibitor selpercatinib can be administered for systemic treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in patients of age 12 years and older [26].

Таблица 2. Факторы, влияющие на принятие решения о назначении системной терапии медуллярного рака щитовидной железы
Table 2. Factors affecting decision making in prescription of systemic therapy for medullary thyroid cancer

Фактор Factor	Рассмотреть возможность начала системной терапии Consider possibility of starting systemic therapy	Продолжить активное наблюдение Continue active observation
Симптомы, связанные с опухолью Tumor-associated symptoms	Есть Present	Нет Absent
Близость к критически важным анатомическим структурам Proximity to critically important anatomical structures	Есть Present	Нет Absent
Изолированное повышение уровня кальцитонина и/или уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА)* (при отсутствии таргетных очагов) Isolated increased calcitonin and/or carcinoembryonic antigen (CAE) levels* (in the absence of target lesions)	Не является фактором принятия решения Is not a factor in decision making	
Время удвоения уровня кальцитонина и РЭА (при наличии таргетных очагов) Calcitonin and CAE doubling time (in the presence of target lesions)	<2 лет <2 years	>2 лет >2 years
Среднее время удвоения объема опухоли (метастазов) Mean tumor (metastases) doubling time	6–12 мес 6–12 months	>1 года >1 year
Размер и локализация метастазов Size and location of metastases	Размер висцеральных метастазов >10 мм и/или метастатическое поражение костей (без симптомов) Size of visceral metastases >10 mm and/or metastatic lesions in the bones (without symptoms)	Размер метастазов <10 мм. Отсутствие висцеральных метастазов. Бессимптомное метастатическое поражение костей Size of metastases <10 mm. Absence of visceral metastases. Asymptomatic metastatic lesions in the bones
Статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы, балл Eastern Cooperative Oncology Group status, score	0	≥1
Гистологический тип опухоли Histological type of the tumor	RET-положительный медуллярный рак щитовидной железы RET-positive medullary thyroid cancer	

*Изолированное повышение уровня кальцитонина и РЭА без наличия подтвержденных метастазов не является основанием для назначения системной терапии [16]. Применение селективного ингибитора RET селперкатиниба для системной терапии медуллярного рака щитовидной железы возможно с 12 лет [26].

*Isolated increased calcitonin and CAE levels in the absence of confirmed metastases is not a reason to prescribe systemic therapy [16]. Selective RET inhibitor selpercatinib can be administered for systemic treatment of medullary thyroid cancer in patients of age 12 years and older [26].

Экспертный совет определил факторы, влияющие на принятие решения о назначении системной терапии МРЩЖ (табл. 2).

Селперкатиниб в лекарственной терапии распространенного и метастатического радиойодрефрактерного дифференцированного и медуллярного рака щитовидной железы

С целью индивидуализации терапевтической тактики при выявлении альтераций гена *RET* при РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ и необходимости проведения системного лечения экспертный совет рассмотрел возможность назначения селективного ингибитора RET селперкатиниба в дозе 160 мг 2 раза в сутки при массе

тела >50 кг или 120 мг 2 раза в сутки при массе тела <50 кг.

RET-положительный радиойодрефрактерный рак щитовидной железы (на основании результатов LIBRETTO-001) [20]. При наличии транслокации в гене *RET* следует рассмотреть селперкатиниб как опцию в 1-й линии лекарственной терапии РЙР ДРЩЖ. Этот препарат можно также применять при выявлении транслокации в гене *RET* при прогрессировании РЙР ДРЩЖ после предшествующей терапии тирозинкиназами ингибиторами.

RET-положительный медуллярный рак щитовидной железы (на основании результатов LIBRETTO-531) [21]. При наличии мутаций в гене *RET* селперкатиниб

является предпочтительной терапевтической тактикой в 1-й линии лекарственной терапии у пациентов с МРЩЖ. Этот препарат можно назначить при выявлении мутаций в гене *RET* при прогрессировании МРЩЖ после предшествующей терапии тирозинкиназными ингибиторами.

Решение об определении диагностического поиска и терапевтической тактики всегда остается за лечащим

врачом, который должен учитывать конкретную клиническую ситуацию.

Настоящая резолюция призвана помочь практикующим онкологам в определении оптимальной стратегии диагностики и терапии прогрессирующих метастатических РЙР ДРЩЖ и МРЩЖ при выявлении альтерации гена *RET*. Предложения экспертного совета носят рекомендательный характер.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Председатель:

Романов Илья Станиславович, д.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог хирургического отделения № 10 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Участники:

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Бородавина Екатерина Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-радиолог МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск)

Гладков Олег Александрович, д.м.н., профессор, директор клиники «Эвимед», заслуженный врач РФ (Челябинск)

Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., член-корр. РАН, заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва)

Исаев Павел Анатольевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск)

Кекеева Татьяна Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., профессор, президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра № 1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, член правления RUSSCO (Москва)

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-эндокринолог, онколог ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA. Cancer J Clin 2024;74(3): 229–63.
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. (In Russ.).
3. Grande E., Díez J.J., Zafon C., Capdevila J. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. J Thyroid Res 2012;2012:847108. DOI: 10.1155/2012/847108
4. Cancer Genome Atlas Research Network (CGARN). Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014;159(3):676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050
5. Ricarte-Filho J., Li S., Garcia-Rendueles M. et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. J Clin Invest 2013;123(11):4935–44. DOI: 10.1172/JCI69766
6. Bounacer A., Wicker R., Caillou B. et al. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. Oncogene 1997;15(11):1263–73. DOI: 10.1038/sj.onc.1200206
7. Pacini F., Castagna M.G., Cipri C., Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Oncol 2010;22(6):475–85. DOI: 10.1016/j.clon.2010.05.002
8. Phay J.E., Shah M.H. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. Clin Cancer Res 2010;16(24):5936–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0786

9. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_2. Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. 2024. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_2.
10. Sciuto R., Romano L., Rea S. et al. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol* 2009;20(10):1728–35. DOI: 10.1093/annonc/mdp050
11. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20(2):11326. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0313
12. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447–63. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7407
13. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H. Hormones and hormone action. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2016;12(1):113.
14. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol* 2006;91(8):2892–9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838
15. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335
16. Медулярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_2. Medullary thyroid cancer Clinical recommendations. 2024. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_2.
17. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Опухоли головы и шеи. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):160–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09 Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Tumors of the head and neck. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):160–82. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09
18. Filetti S., Durante C., Hartl D.M. et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2022;33(7):674–84. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.04.009
19. NCCN Clinical Practice Guidelines Thyroid Carcinoma, version 4.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
20. Wirth L., Subbiah V., Worden F. et al. Updated safety and efficacy of seliperatinib in patients with *RET* fusion-positive thyroid cancer: data from LIBRETTO-001. In: 2023 ESMO Congress; October 20–24, 2023, Madrid, Spain. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2023/updated-safety-and-efficacy-of-seliperatinib-in-patients-pts-with-ret-activated-thyroid-cancer-data-from-libretto-001>.
21. Hadoux J., Brose M.S., Hoff A.O. et al. Phase 3 trial of seliperatinib in advanced *RET*-mutant medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2023;389(20):1851–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2309719
22. Sherman S.I. Evolution of targeted therapies for thyroid carcinoma. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2019;130:255–65.
23. Agrawal N., Jiao Y., Sausen M. et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in *RET* and *RAS*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E364–9. DOI: 10.1210/jc.2012-2703
24. Al-Jundi M., Thakur S., Gubbi S. et al. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer – a comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2104. DOI: 10.3390/cancers12082104
25. Резолюция экспертного совета по вопросу стратегии инициации терапии дифференцированного рака щитовидной железы тирозинкиназными ингибиторами. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):106–10. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110 Resolution of the expert council on the question of strategy of tyrosine kinase inhibitor therapy initiation in differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(3):106–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ретсевмо™ (регистрационный номер ЛП-№ (002482)-(ПГ-РУ) от 10.06.2024. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/retsevmo>. Instructions for the medical use of the medicinal product Retsevmo™ (registration number LP-No. (002482)-(RG-RU) dated 06/10/2024. (In Russ.). Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/retsevmo>.



Михаилу Алексеевичу КРОПOTOVУ – 60 лет!

Mikhail Aleksveevich KROPOTOV
is 60 years old!

Михаил Алексеевич Кропотов родился в 14 февраля 1965 г. в Москве. В 1988 г. успешно окончил Московский медицинский стоматологический институт по специальности «лечебное дело», с 1988 по 1990 г. проходил обучение в клинической ординатуре на кафедре онкологии Российской медицинской академии последипломного образования. Во время обучения М.А. Кропотов проявил особый интерес к проблеме лечения опухолей головы и шеи и по окончании ординатуры начал работать в хирургическом отделении опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина под руководством профессора Е.Г. Матякина, а в 1999 г. стал старшим научным сотрудником этого отделения.

В 1995 г. М.А. Кропотов защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Опухоли челюстей. Клиника, диагностика, лечение, прогноз», а в 2003 г. — докторскую диссертацию на тему «Реконструктивные и органосохраняющие операции на нижней челюсти при раке слизистой оболочки полости рта».

С 2008 по 2016 г. Михаил Алексеевич заведовал хирургическим отделением опухолей черепно-челюстно-лицевой области Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. В 2016 г. он стал ведущим научным сотрудником центра диагностики и лечения опухолей головы и шеи Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова. С 2021 г. по настоящее время М.А. Кропотов возглавляет хирургическое отделение № 10 (опухолей головы и шеи) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

М.А. Кропотов является одним из лучших специалистов как отечественного, так и международного уровня в области лечения злокачественных новообразований головы и шеи. Он имеет большой опыт хирургического лечения внеорганных опухолей шеи,

злокачественных новообразований слизистых оболочек полости рта, гортани и гортаноглотки, полости носа и придаточных пазух, слюнных желез, мягких тканей и кожи головы и шеи. М.А. Кропотов особое внимание уделяет высокотехнологичным методам, включающим реконструктивные, лазерные, микрохирургические и роботические технологии.

Михаил Алексеевич постоянно повышает квалификацию. Он прошел стажировки по челюстно-лицевой хирургии, онкологии, окончил практические курсы с международным участием по черепно-челюстно-лицевому остеосинтезу, эндоназальной хирургии, роботической хирургии.

М.А. Кропотов ведет большую научную работу, является автором 115 научных статей, опубликованных как в отечественных, так и в зарубежных журналах, а также соавтором монографий «Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи» (под ред. Е.Г. Матякина), «Инфекции в онкологии» (под ред. Н.В. Дмитриевой), «Опухоли головы и шеи» (под ред. А.И. Пачеса), «Опухоли костей» (под ред. Н.Е. Кушлинского), методических рекомендаций «Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти у больных раком слизистой оболочки полости рта» и «Реконструктивные операции на нижней челюсти при первичных и вторичных опухолях». Под его руководством защищены 7 кандидатских диссертаций. М.А. Кропотов является членом редакционного совета журнала «Опухоли головы и шеи».

М.А. Кропотов принимал активное участие в организации проблемных комиссий по опухолям головы и шеи при Академии медицинских наук Российской Федерации в Москве, Самаре и Архангельске. Он является председателем региональной общественной организации Москвы и Московской области Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи.

Михаил Алексеевич организует ежегодные конгрессы по опухолям головы и шеи в Москве, а также активно участвует в различных отечественных и международных научных онкологических конгрессах, съездах и конференциях.

М.А. Кропотов регулярно проводит мастер-классы и читает лекции по проблемам опухолей головы и шеи для студентов в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

Михаил Алексеевич пользуется заслуженным авторитетом среди коллег за трудолюбие, энергичность, обязательность, любознательность, целеустремленность, преданность профессиям педагога и врача, а также за организаторские способности, оптимизм, чувство юмора и надежность.



М.А. Кропотов и академик РАН Е.Л. Чойнзонов на онкологическом конгрессе по опухолям головы и шеи



М.А. Кропотов (пятый справа) с коллегами на научном мероприятии

Поздравляем Михаила Алексеевича с юбилеем и от всей души желаем ему крепкого здоровья, счастья, благополучия, успехов в профессиональной и личной жизни!

*Правление Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи,
редакционная коллегия журнала «Опухоли головы и шеи»*

XI
28–29
марта
2025

Ежегодный конгресс



Российского общества специалистов
по опухолям головы и шеи
с международным участием

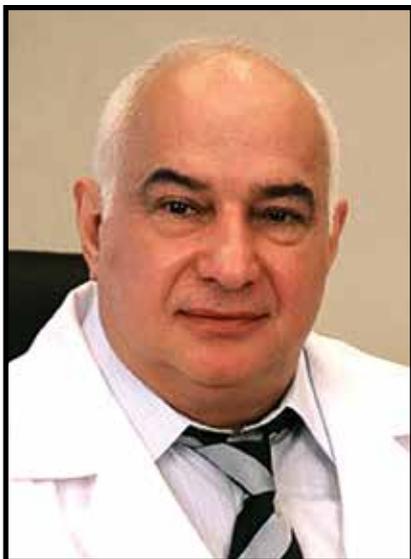
XI Annual Congress of the Russian Society of Specialists
in Head and Neck Tumors

Место
проведения
конгресса:

г. Москва, ул. Кожевническая, 4,
гостиница Glenver Garden

28–29 марта 2025 г. в Москве пройдет XI Ежегодный конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием. Это уникальная возможность получить от коллег важную, актуальную информацию о методиках диагностики и лечения злокачественных новообразований головы и шеи, применяемых в различных онкологических центрах России и зарубежья, а также информацию о новейших научных разработках и исследованиях с целью повышения профессионального уровня.

На конгрессе будут обсуждаться такие важнейшие темы, как цифровое решение для персонализированного подхода в онкологии, реконструктивная хирургия в лечении больных с опухолями головы и шеи, лечение метастатических поражений органов зрения, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, щитовидной железы и гортани. Особое внимание планируется уделить реабилитации пациентов с новообразованиями головы и шеи.



Памяти академика Михаила Ивановича ДАВЫДОВА

In memory of Academician
Mikhail Ivanovich DAVYDOV

Ушел из жизни выдающийся онколог, хирург-виртуоз, ученый с мировым именем, долгое время руководивший Национальным медицинским исследовательским центром онкологии им. Н.Н. Блохина, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук Михаил Иванович Давыдов.

После окончания в 1975 г. Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова М.И. Давыдов прошел обучение в клинической ординатуре по онкологии, затем — в аспирантуре и стал ведущим научным сотрудником торакального отделения Российского онкологического научного центра (ныне — НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). С 1988 г. он руководил хирургическим отделением торако-абдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии. В 1992 г. М.И. Давыдов стал заместителем директора Онкологического научного центра по научной работе и директором НИИ клинической онкологии этого центра.

В 2001 г. профессор М.И. Давыдов избран директором РОНЦ им. Н.Н. Блохина. За время его руководства он стал одним из лучших онкологических центров не только в России, но и в Европе и получил мировое признание, а научные и клинические исследования, которые проводили российские ученые, были высоко оценены зарубежными коллегами.

Выдающиеся научно-организационные качества Михаила Ивановича, умение сплотить научный коллектив, заинтересовать новыми идеями и подходами позволили ему активно развивать различные направления фундаментальной и клинической онкологии, в том числе хирургического лечения пациентов с опухолями легкого, пищевода, желудка и средостения, забрюшинного пространства.

Академик М.И. Давыдов — основоположник современной клинической школы врачей-онкологов и школы торако-абдоминальной хирургии, которая по сей день способствует развитию хирургических и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей грудной и брюшной полостей. Он разработал принципиально новую методику внутривенных

желудочно-пищеводных и пищеводно-кишечных анастомозов, отличающуюся оригинальностью технического выполнения, безопасностью и высокой физиологичностью. М.И. Давыдов лично выполнял около 400 операций в год. За свою жизнь он провел более 20 тыс. хирургических вмешательств.

М.И. Давыдов провел принципиально новые научные исследования закономерностей развития и метастазирования рака пищевода, желудка и легкого, прогностического значения биомолекулярных маркеров, характеризующих апоптоз и пролиферацию. Михаил Иванович провел цикл клинико-экспериментальных работ в области иммунотерапии рака. Будучи незаурядным хирургом, он внес значительный вклад в создание новых хирургических подходов для расширения показаний к бронхо- и трахеопластическим операциям. М.И. Давыдов первым в отечественной онкохирургии выполнил неклассифицируемые высокоагрессивные хирургические вмешательства с пластикой магистральных сосудов (аорты и ее ветвей, полых вен, легочной артерии). Он также внедрил в клиническую практику технологию, связанную с удалением массивных опухолевых тромбов из нижней полой вены и правого предсердия, разработал методику магистральной сосудистой пластики, в том числе после экстирпации облитерированной опухолевым тромбом нижней полой вены. Этот подход позволил в значительной степени улучшить результаты лечения и качество жизни больных. Разработанные М.И. Давыдовым уникальные методы ведения операций сейчас используются во всем мире, в том числе в лучших зарубежных клиниках.

Михаил Иванович Давыдов — член-корреспондент РАМН (1999), академик РАМН (2003) и РАН (2013). С 2006 по 2017 г. он был президентом Академии медицинских наук. С 2002 по 2017 г. заведовал кафедрой

онкологии Сеченовского университета, с 2013 по 2017 г. являлся главным внештатным онкологом Минздрава России. М.И. Давыдову принадлежит идея создания программы Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями, принятой Правительством РФ к реализации. Он был главным онкологом Медицинского центра Управления делами Президента РФ, несколько лет возглавлял Ассоциацию онкологов России и Ассоциацию директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии.

Михаил Иванович – автор более 1000 научных работ, включая 34 монографии, 20 изобретений и рационализаторских предложений. Под его руководством защищены 70 докторских и 100 кандидатских диссертаций, созданы 6 научно-методических фильмов: «Рак легкого», «Хирургическое пособие при раке пищевода с формированием свищей», «Успехи и неудачи молекулярной хирургии: рак легкого».

Академик М.И. Давыдов – заслуженный деятель науки РФ. Он был почетным доктором Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, 2015), членом Нью-Йоркской академии наук, Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов.

Михаил Иванович награжден орденами Почета, «За заслуги перед Отечеством» IV степени, «За честь, доблесть, созидание, милосердие», «Звезда экономики России», «За заслуги перед Республикой Башкортостан», «За заслуги» III степени» (Украина, 2009), Почетной грамотой Правительства РФ, Почетной грамотой Правительства Москвы, золотой медалью им. А.Н. Бакулева, премиями им. А.Н. Бакулева и им. Т.И. Ерошевского, золотой медалью академика Б.В. Петровского как



«выдающемуся хирургу мира» за большой вклад в развитие онкологии, премиями «Триумф (наука)», Людвиг-Нобеля. Ему вручен диплом международной премии «Профессия – жизнь» в номинации «За выдающийся вклад в развитие клинической медицины в области онкологии». М.И. Давыдов – лауреат Государственной премии РФ и премии Правительства РФ.

**Приносим глубочайшие соболезнования семье, родным и близким
в связи со смертью академика Михаила Ивановича Давыдова.**

*Правление Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи,
редакционная коллегия журнала «Опухоли головы и шеи»*