

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Онкологические результаты
хирургического лечения рака
гортани ранних стадий*

*Анатомо-функциональная классификация
резекций языка с учетом смежных
структур полости рта*

*Роль оценки показателей качества жизни
у пациентов с опухолями головы и шеи
в период лечения и реабилитации*

4
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, академик 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

info@abvpress.ru

Руководитель проекта

А.И. Беликова +7 (499) 929-96-19,

belikova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору

в сфере связи, информационных

технологий и массовых

коммуникаций, ПИ № ФС 77-36990

от 21 июля 2009 г.

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

4 ТОМ 15
'25

ISSN 2222-1468 (Print)

ISSN 2411-4634 (Online)

Опухоли головы и шеи.

2025. Том 15. № 4. 1–140.

© 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 (Сеченовский Университет), 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 (Сеченовский Университет) (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 (Сеченовский Университет), 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)

Пушеду Роберто, профессор, отделение оториноларингологии, хирургии головы и шеи Университета Кальяри (Кальяри, Италия)

Рагимов Чингиз Рагим оглы, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии полости рта и челюстно-лицевой хирургии Азербайджанского медицинского университета (Баку, Азербайджанская Республика)

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

Ханна Эхаб, профессор, отделение хирургии головы и шеи, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона Техасского университета, 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.

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 (больший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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

DEPUTY SENIOR EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

4 VOL. 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
info@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. 4. 1–140.

© Design, layout PH "ABV-Press",
2025

Pressa Rossii catalogue index: 82408.

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

2000 copies. Free distribution.
www.ogsh.abvpress.ru

RESEARCH EDITORS

Braunschweig, Till, PhD, Head of Department, Institute of Pathology of University Hospital RWTH (Aachen, Germany)
Choinzonov, Evgeny L., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Member of the Presidium of the Russian Association of Oncologists, Chairman of the Association of Oncologists in Siberia (Tomsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

Matiakin, 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

<i>К.А. Золотарев, А.М. Мудунов, Ю.В. Алымов, О.А. Саприна, Н.Н. Татинця</i> Роль вируса Эпштейна–Барр в диагностике первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага	10
<i>Ю.Ю. Дыщиров, Л.А. Митина, А.М. Зайцев, С.С. Степанов, О.Н. Кирсанова, О.В. Гуц, М.С. Рубан</i> Контроль над радикальностью удаления опухолей головного мозга с применением интраоперационного ультразвукового исследования	18
<i>М.В. Болотин, Р.И. Азизян, Д.А. Сафаров, Д.А. Пешко, А.М. Мудунов, Д.В. Кулаков</i> Онкологические результаты хирургического лечения раннего рака гортани	25
<i>М.А. Кропотов, Е.Р. Оганян, С.Б. Алиева, В.З. Доброхотова, К.А. Ганина, Ф.М. Акбиева</i> Хирургическое лечение рака ротоглотки ранних стадий (T1–2N0–2bM0)	31
<i>Е.Н. Имянитов, С.А. Суладзе, Ю.О. Пешкова, А.А. Тихонов, Д.А. Булетов</i> Камрелизумаб – первый поливалентный PD-1-ингибитор в Российской Федерации	41
<i>Э.С. Джелялов, И.В. Слепцов, Р.А. Черников, Н.И. Тимофеева, О.А. Серeda, Ю.В. Михеева, А.Б. Зулкарнаев, К.Г. Шостка, А.М. Белоусов, Р.В. Орлова</i> Оптимизация этапа системной терапии в лечении пациентов с анапластическим раком щитовидной железы: опыт одного центра	52

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>Ш.Р. Гветадзе, А.М. Мудунов, Л. Газзини, К.Д. Илькаев, М.В. Болотин, Е.А. Рощина, Э. Хакун, Д.А. Архипова, Э.В. Нурмухамедова, В.В. Решетин, Ю.Ю. Безвласная, М. Лю, Ц. Сунь, Ш. Чжан, Д.В. Ларинов, Л. Калабрезе</i> Язычные лимфатические узлы при карциномах языка и дна полости рта: обобщение клинических описаний и ревизия анатомической терминологии	60
<i>А.В. Мордовский, А.П. Поляков, А.Д. Каприн</i> Анатомо-функциональная классификация резекций языка с учетом смежных структур полости рта	74
<i>А.И. Кузнецова, А.В. Важеннин, И.В. Пономарева, Д.А. Циринг, Е.С. Меньшикова</i> Роль оценки показателей качества жизни у пациентов с опухолями головы и шеи в периоды лечения и реабилитации	82

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<i>А.В. Dymnikov, I.A. Zaderenko, B.C. Mabhurasi, H. Alsayed Hachem, A.S. Sharapo, C. Manenji, S. Dagher, S. Yu. Ivanov</i> Osteoradionecrosis of the maxillofacial region: contemporary treatment after radiotherapy (a literature review)	93
<i>Е.Н. Новожилова, В.И. Попадюк, А.Ж. Хотеев, Е.Г. Ахтырская, К.И. Чудаков, И.Ф. Чумаков, А.И. Чернолев, А.В. Бицаева, А.Н. Мелишева</i> Особенности анестезии при операциях на гортани с использованием лазера	101
<i>С.В. Осокин, Ш.И. Мусин, Н.А. Шарафутдинова, К.В. Меньшиков, В.В. Ильин, Т.Р. Баймуратов, М.Р. Шафикова</i> Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке полости рта: обзор литературы	108

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>М.В. Рейнберг, К.Ю. Слащук, Т.В. Кекеева, Р.А. Пешков, С.С. Серженко, М.В. Дегтярев</i> Роль молекулярной диагностики и таргетной терапии в лечении радиойодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы с агрессивным течением	116
<i>А.М. Мудунов, М.Б. Пак, А.М. Хабазова</i> Возможности комбинированной иммунотаргетной терапии в лечении платинорефрактерного рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи	125

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMOR

<i>K.A. Zolotarev, A.M. Mudunov, Yu.V. Alymov, O.A. Saprina, N.N. Tatintsyan</i>	
The role of Epstein–Barr virus in diagnosis of primary lesion in patients with squamous cell carcinoma metastases of unknown primary origin	10
<i>Yu. Yu. Dyshchirov, L.A. Mitina, A.M. Zaitsev, S.S. Stepanov, O.N. Kirsanova, O.V. Guts, M.S. Ruban</i>	
Control of the radicality of brain tumor removal using intraoperative ultrasound imaging	18
<i>M.V. Bolotin, R.I. Azizyan, D.A. Safarov, D.A. Peshko, A.M. Mudunov, D.V. Kulakov</i>	
Oncological outcomes of surgical treatment of early laryngeal cancer	25
<i>M.A. Kropotov, E.R. Oganyan, S.B. Alieva, V.Z. Dobrokhotova, K.A. Ganina, F.M. Akbieva</i>	
Surgical treatment of early-stage oropharyngeal cancer (T1–2N0–2bM0)	31
<i>E.N. Imyanitov, S.A. Suladze, I.O. Peshkova, A.A. Tikhonov, D.A. Buletov</i>	
Camrelizumab exhibits dual specificity implications for antitumor immunity	41
<i>E.S. Dzhelialov, I.V. Sleptsov, R.A. Chernikov, N.I. Timofeeva, O.A. Sereda, Yu.V. Mikheeva, A.B. Zulkarnaev, K.G. Shostka, A.M. Belousov, R.V. Orlova</i>	
Optimization of the systemic therapy stage in the management of patients with anaplastic thyroid cancer: the experience of one center	52

ORIGINAL REPORT

<i>S.R. Gvetadze, A.M. Mudunov, L. Gazzini, K.D. Ilkaev, M.V. Bolotin, E.A. Roshchina, E. Khakun, D.A. Arkhipova, E.V. Nurmukhamedova, V.V. Reshetin, Yu. Yu. Bezyaslasya, M. Lv, J. Sun, S. Zhang, D.V. Larinov, L. Calabrese</i>	
The lingual lymph nodes in patients with tongue and floor of the mouth carcinoma: case reports summary and revision of the anatomical terminology	60
<i>A.V. Mordovsky, A.P. Polyakov, A.D. Kaprin</i>	
An anatomic-functional classification of tongue resections considering adjacent oral structures	74
<i>A.I. Kuznetsova, A.V. Vazhenin, I.V. Ponomareva, D.A. Tsiring, E.S. Menshikova</i>	
The role of psychological characteristics and quality of life in patients with head and neck tumors during treatment and rehabilitation	82

REVIEW REPORT

<i>A.B. Dymnikov, I.A. Zaderenko, B.C. Mabhurasi, H. Alsayed Hachem, A.S. Sharapo, C. Manenji, S. Dagher, S. Yu. Ivanov</i>	
Osteoradionecrosis of the maxillofacial region: contemporary treatment after radiotherapy (a literature review)	93
<i>E.N. Novozhilova, V.I. Popadyuk, A.Zh. Hoteev, E.G. Akhtyrskaya, K.I. Chudakov, I.F. Chumakov, A.I. Chernolev, A.V. Bitsaeva, A.N. Melisheva</i>	
Features of anesthesia during laryngeal surgery using a laser	101
<i>S.V. Osokin, Sh.I. Musin, N.A. Sharafutdinova, K.V. Menshikov, V.V. Ilyin, T.R. Baymuratov, M.R. Shafikova</i>	
Biopsy of the sentinel lymph nodes in early oral cancer: literature review	108

CLINICAL CASE

<i>M.V. Reinberg, K.Yu. Slashchuk, T.V. Kekeeva, R.A. Peshkov, S.S. Serzhenko, M.V. Degtyarev</i>	
The role of molecular diagnostics and targeted therapy in the management of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma with aggressive clinical course	116
<i>A.M. Mudunov, M.B. Pak, A.M. Khabazova</i>	
Combined immunotargeted therapy as an effective treatment of platinum-resistant recurrent/metastatic squamous cell head and neck cancer	125

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-10-17>

Роль вируса Эпштейна–Барр в диагностике первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага

К.А. Золотарев^{1–3}, А.М. Мудунов⁴, Ю.В. Алымов¹, О.А. Саприна¹, Н.Н. Татинця⁵

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

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

³Онкологический центр №1 – филиал ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Константин Александрович Золотарев zolotarev31@mail.ru

Введение. Плоскоклеточный рак ротоглотки, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), идентифицирован как отдельная нозологическая единица в рамках плоскоклеточного рака головы и шеи. При данной патологии часто наблюдаются метастазы из невыявленного первичного очага. Если они локализируются в шейных лимфатических узлах, есть вероятность, что первичная опухоль находится в носоглотке. В связи с тем, что при ороговевающем и неороговевающем раке носоглотки часто сосуществуют ВПЧ и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), было высказано предположение, что ВЭБ может способствовать инфицированию ВПЧ.

Цель исследования – определить роль ВЭБ в выявлении первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага.

Материалы и методы. Для определения предполагаемой связи между метастазами в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага и ДНК ВЭБ мы обследовали 151 пациента с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага. У 33 больных обнаружен суррогатный маркер ДНК ВЭБ.

Результаты. Обнаружена ассоциация ДНК ВЭБ в сыворотке крови с плоскоклеточным раком носоглотки. Редкая встречаемость метастазов рака из невыявленного первичного очага предположительно обусловлена небольшими размерами первичного очага и подслизистым расположением опухоли в сочетании с ранним лимфатическим метастазированием.

Заключение. Для того чтобы не пропустить клинически скрытый рак носоглотки, необходимы междисциплинарное взаимодействие и количественное определение ДНК ВЭБ в сыворотке крови.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, ДНК вируса Эпштейна–Барр, рак из невыявленного первичного очага, рак носоглотки

Для цитирования: Золотарев К.А., Мудунов А.М., Алымов Ю.В. и др. Роль вируса Эпштейна–Барр в диагностике первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):10–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-10-17>

The role of Epstein–Barr virus in diagnosis of primary lesion in patients with squamous cell carcinoma metastases of unknown primary origin

K.A. Zolotarev¹⁻³, A.M. Mudunov⁴, Yu.V. Alymov¹, O.A. Saprina¹, N.N. Tatintsyana⁵

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

²N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia;

³Oncological Center No. 1 – a branch of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoye Shosse, Moscow 117152, Russia;

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

⁵RUDN Universtiy; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Konstantin Aleksandrovich Zolotarev zolotarev31@mail.ru

Introduction. Human papilloma virus (HPV) – associated oropharyngeal squamous cell carcinoma is identified as a separate nosological entity of head and neck squamous cell carcinoma. This pathology is often associated with metastases with unknown primary origin. If they are located in the cervical lymph nodes, the primary lesion can be located in the nasopharynx. Considering that keratinizing and nonkeratinizing nasopharyngeal cancer is often accompanied by coexistence of HPV and Epstein–Barr virus (EBV), a theory was proposed that EBV can promote HPV infection.

Aim. To determine the role of EBV in determination of the primary lesion in patients with squamous cell metastases of unknown origin.

Materials and methods. For determination of the supposed link between metastases in the cervical lymph nodes from unknown primary origin and EBV DNA, we examined 151 patients with metastases of squamous cell carcinoma in the cervical lymph nodes from unknown primary origin. Surrogate EBV DNA marker was found in 33 patients.

Results. An association between EBV DNA in serum and nasopharyngeal squamous cell carcinoma was found. Rare incidence of metastases from unknown primary origin is supposedly results from small size of the primary lesion and submucosal tumor location in combination with early lymphatic metastasis.

Conclusion. To not miss clinically hidden nasopharyngeal cancer, interdisciplinary interaction and quantitative measurement of serum EBV DNA are necessary.

Keywords: Epstein–Barr virus, Epstein–Barr virus DNA, cancer of unknown primary origin, nasopharyngeal cancer

For citation: Zolotarev K.A., Mudunov A.M., Alymov Yu.V. et al. The role of Epstein–Barr virus in diagnosis of primary lesion in patients with squamous cell carcinoma metastases of unknown primary origin. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):10–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-10-17>

Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), также известный как гамма-герпесвирус человека 4-го типа, представляет собой двухцепочечный ДНК-вирус с геномом размером 170–180 кб, кодирующий около 100 генов либо латентной, либо литической инфекции клеток-хозяев. Во время латентной фазы инфекции вирусный геном остается эписомальным и экспрессирует группу скрытых генов (>10) для модуляции различных клеточных механизмов и использования ДНК-полимераз хозяина для репликации ДНК. В свою очередь, литическая инфекция приводит к экспрессии >80 литических белков и внеклеточному высвобождению вирусных частиц во время программируемой гибели клеток. [1].

Вирус Эпштейна–Барр был открыт в 1964 г. А. Epstein и соавт. [2]. Этот вирус обладает тропизмом в основном к В-лимфоцитам, эпителию верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Самостоятельным этиологическим агентом он выступает в случае инфекционного мононуклеоза и лимфомы Беркитта.

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что во всем мире более 90 % взрослого населения являются здоровыми носителями ВЭБ-инфекции. В настоящее время этот вирус классифицируется как канцероген I группы. У здоровых носителей первичная инфекция сопровождается сохранением латентного состояния ВЭБ только в нескольких В-клетках памяти и находится под контролем иммунной системы хозяина. Тем не менее вирус способствует возникновению опухоли и клональной экспансии (многократное деление клетки, отобранной антигеном) инфицированных лимфоидных и эпителиальных клеток, вызывая специфические генетические/эпигенетические изменения (такие, как транслокация *c-myc* и потеря *CDKN2A/p16*) или ослабление иммунной системы хозяина [3, 4].

Вирус Эпштейна–Барр является первым онкогенным вирусом, выявленным при раке, и этиологически связан с широким спектром лимфоидных злокачественных новообразований человека, таких как лимфома

Беркитта, классическая лимфома Ходжкина, В-клеточная и назальная НК-/Т-клеточная лимфомы (НК — естественные киллеры). Выделяют 2 различных типа эпителиального рака: рак желудка (РЖ) и носоглотки (РНГ). Среди 200 тыс. новых случаев ВЭБ-ассоциированного рака, ежегодно регистрируемых во всем мире, на РЖ приходится 84 тыс. случаев, на РНГ — 78 тыс. ВЭБ-ассоциированный РЖ составляет около 10 % всех случаев РЖ, что, в свою очередь, не является эндемичным, в отличие от ВЭБ-ассоциированного РНГ.

Рак носоглотки представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль, поражающую слизистую оболочку носоглотки, богатую лимфоцитами. Данная патология чаще встречается у мужчин 15–25 и 40–60 лет (соотношение мужчин и женщин 4:1). Особенность РНГ заключается в его патогенезе, на который влияют многочисленные этиологические факторы, такие как генетическая предрасположенность, питание и инфекция, вызванная ВЭБ [5, 6]. В большинстве регионов мира данная патология встречается довольно редко. Наибольшая распространенность РНГ отмечается в Южном Китае и Юго-Восточной Азии [4, 7]. Заболеваемость в этих регионах составляет от 18 до 40 случаев на 100 тыс. населения, а в европейских странах не превышает 4 случаев на 100 тыс. населения. Высокая распространенность РНГ в Южном Китае и Юго-Восточной Азии связана с генетическими факторами и факторами окружающей среды, которые обуславливают предрасположенность к развитию этой опухоли [1, 6]. Заболеваемость РНГ в России в 2018 г. составила 0,63 случая, смертность — 0,25 случая на 100 тыс. населения, при этом у мужчин данная патология встречается в 5,4 раза чаще, чем у женщин [8].

Рак носоглотки делится на 2 гистологических типа: плоскоклеточный и недифференцированный, называемый также ВЭБ-ассоциированным [9]. Такая классификация имеет прогностическое значение: недифференцированный РНГ более чувствителен к терапевтическим методам воздействия (химио- и лучевой терапии), хотя по сравнению с плоскоклеточным РНГ характеризуется более высоким риском отдаленного метастазирования. Согласно уточненной классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют 2 гистологических подтипа этой опухоли: дифференцированный (кератинизирующий) и недифференцированный (некератинизирующий) рак. Недифференцированный РНГ составляет более 97 % всех случаев, и именно он ассоциирован с ВЭБ [6, 10]. О связи между ВЭБ и РНГ свидетельствует то, что в опухолевых клетках обнаруживаются транскрипты ДНК ВЭБ [3, 11]. Есть данные, что за несколько лет до клинического проявления РНГ у пациентов выявляют повышенные титры антител к ВЭБ. В свое время A. Gu и соавт. предположили, что у людей с высоким риском развития РНГ наблюдается повышенный уровень антител к ВЭБ,

однако различий в уровнях антител к ВЭБ между здоровой контрольной популяцией и членами семей больных РНГ выявлено не было [12]. В свою очередь, результаты исследований, основанных на секвенировании нового поколения, показали, что некоторые распространенные штаммы ВЭБ связаны с повышенным риском развития РНГ у пациентов из Южного Китая [13, 14]. Также обнаружена связь между вариациями генома вируса ВЭБ и чувствительными к РНГ однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в локусе HLA [14]. Это предполагает, что существует сложное взаимодействие генетических и вирусных факторов, участвующих в патогенезе РНГ.

В РНГ наблюдается латентность II типа, характерная для большинства эпителиальных клеток, тогда как латентность III типа связана с лимфомами. Ключевую роль здесь играют экспрессия латентных белков, в частности EBER1/2, EBNA1, LMP1, LMP2, BARF1, и некодирующие РНК множественного сплайсинга, а также ряд микроРНК в областях BART. Несколько скрытых генов, таких как *LMP1* и *LMP2*, гетерогенно экспрессируются в опухоли или во время ее прогрессии, в то время как *EBERs* и *EBNA1* постоянно обнаруживаются во всех раковых клетках [3, 6].

Результаты исследований также показали, что множественные вирусные латентные гены способствуют онкогенезу РНГ, создавая различные признаки рака. В последние три десятилетия онкогенные свойства этих скрытых генов и их вклад в онкогенез РНГ были тщательно изучены на эпителиальных клеточных линиях [3, 6]. Среди скрытых продуктов гена EBNA1 является единственным белком, который экспрессируется во всех злокачественных опухолях, ассоциированных с ВЭБ: он необходим для управления репликацией и митотической сегрегацией эписом ВЭБ, т. е. для поддержания геномов ВЭБ в латентно инфицированных клетках. Кроме того, есть доказательства того, что EBNA1 играет большую роль в обеспечении выживания клеток при повреждении ДНК, вызывая генетическую нестабильность и транскрипционную активацию различных клеточных генов [15].

В дополнение к EBNA1 во всех ВЭБ-положительных раковых клетках обнаруживают обильные непוליаденилированные РНК, такие как EBER1 и EBER2. В латентно инфицированных эпителиальных клетках EBERs связываются с аутоантигеном La и рибосомным белком L22 с образованием рибонуклеопротеиновых частиц [15]. Результаты некоторых исследований показали, что эти некодирующие РНК способствуют росту опухоли, стимулируя секрецию аутокринного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и активируя путь транскрипционного ядерного фактора NF-κB. Путь NF-κB регулирует иммунный ответ, воспаление, рост и выживание клеток с помощью активации LMP1, который является мощным активатором как канонических,

так и неканонических путей NF-κB. Конститутивная активация NF-κB ВЭБ приводит к онкогенезу благодаря стимуляции экспрессии антиапоптотических генов и факторов, которые способствуют уклонению от иммунного ответа и пролиферации клеток [16–19].

В клетках РНГ в избытке экспрессируются мультиплицированные длинные некодирующие транскрипты и вирусные микроРНК из области *VamH1 A* генома ВЭБ. Согласно данным литературы *miR-BARTS*, кодируемые ВЭБ, нацелены на множество вирусных и клеточных генов, чтобы облегчить латентность этого вируса, способствовать пролиферации клеток, повышать инвазивность, индуцировать нестабильность генома, ингибировать апоптоз и ослаблять иммунный ответ хозяина [3, 20, 21]. Результаты недавних исследований также показали, что длинные некодирующие РНК (например, *RPMS1*) могут эпигенетически регулировать экспрессию клеточных генов и поддерживать латентность ВЭБ, вмешиваясь в механизм ремоделирования хроматина, что впоследствии способствует онкогенезу РНГ [22, 23]. Белок *BARF1*, кодируемый фрагментом *Vam H1-A*, является гомологом рецептора колониестимулирующего фактора 1 человека (*CSF1*). Считается, что этот секретируемый вирусный белок усиливает онкогенность РНГ за счет активации сигнальной оси *CSF-1*, подавления апоптоза путем активации *BCL-2* и усиления экспрессии *NF-κB*, *RELA* и циклина *D1* [24].

LMP1 является ключевым онкобелком, кодируемым ВЭБ, который действует как мощный активатор множественных сигнальных каскадов, таких как *NF-κB*, *MAPK*, *JNK/AP1* и фосфоинозитид-3-киназа (*PI3K*), для создания множественных признаков рака [11, 25]. В случае наличия *LMP1* в преинвазивных поражениях возможны трансформация эпителиальных клеток носоглотки и инициация опухоли [26]. Этот онкобелок может усиливать свойства самообновления, таким образом способствовать фенотипу раковых клеток-предшественников в субпопуляции раковых клеток, тем самым стимулируя прогрессирование РНГ [25, 27].

LMP2A — еще один интегральный мембранный белок, способствующий формированию стволовых свойств и различных онкогенных фенотипов, регулируя множество сигнальных путей, таких как *PI3K/AKT*, *ERK* и *RhoA* [25, 27, 28]. В отличие от *LMP2A* функция *LMP2B*, кодируемая альтернативным первым экзоном гена *LMP2*, остается неизвестной.

С учетом вышеупомянутых онкогенных свойств латентных генных продуктов ВЭБ и уникальных взаимодействий данного вируса и клеток воздействие на эти латентные белки и индукция литической реактивации считаются возможными подходами к лечению ВЭБ-ассоциированного РНГ.

Цель исследования — определить роль ВЭБ в выявлении первичного очага у пациентов с метастазами

плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага (НПО).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 151 пациента с метастазами в шейных лимфатических узлах (ЛУ) из НПО, получавшего в 2014–2024 гг. лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Проведено обследование: компьютерная томография (КТ) головы и шеи, грудной клетки и брюшной полости, позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), а также эндоскопия глотки, гортани, трахеи, бронхов и пищевода. Также выполнено тестирование на специфический и/или суррогатный маркер ВЭБ. Для подтверждения злокачественности заболевания проведены цитологическое исследование ЛУ шеи, диагностическая биопсия ЛУ шеи и мультифокальная биопсия основания языка и носоглотки. У всех пациентов, которым выполняли биопсию предполагаемого первичного очага, он не подтвердился. По данным морфологического исследования у всех больных выявлен плоскоклеточный рак.

Клинические данные из медицинских карт пациентов использовались для определения возраста, пола и факторов риска, связанных с употреблением табака и алкоголя. Клиническое наблюдение не входило в задачи исследования.

Результаты

Для повышения точности выявления первичного очага и выбора тактики лечения на ранних стадиях заболевания мы определяли маркеры ДНК ВЭБ и антитела иммуноглобулина G к нуклеарному антигену ВЭБ в сыворотке крови.

Проведено количественное измерение вирусной ДНК. Число копий ДНК ВЭБ в образцах плазмы крови больных и доноров крови определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). ДНК из диплоидных клеток *Namalwa*, содержащих 2 интегрированных вирусных генома, использовалась для построения калибровочных кривых, которые основывались на соотношении 3,3 пг геномной ДНК к 1 копии вирусной ДНК. При ПЦР-РВ праймерами для фрагмента 76 пн в области *VamH1W* вирусной ДНК (GenBank ID: V01555) были смысловой праймер *W44F* (5'-CCCAACACTCCACCACACC), антисмысловой праймер *W-119R* (5'-TCTTAGGAGCTGTCCGAGGG) и флуоресцентный зонд *W-67T* (5'-FAM-CACACTACACACCCACCCGCTCTC-RTQ1).

Реакцию проводили в 96-луночных планшетах с использованием прибора *CFX96* (Bio-Rad Laboratories, США) в 50 мкл реакционной смеси («Синтол», Россия), содержащей 0,3 мкМ каждого праймера, 25 нМ флуоресцентного зонда, 4 мМ $MgCl_2$, 200 мкМ каждого

dNTP, 1 ед. Таq-полимеразы и 10 мкл раствора ДНК в 10 мМ буфере Tris HCl (pH 8,0) с 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (что соответствует 50 мкл плазмы). В каждый анализ включали 2 отрицательных контроля (образцы, не содержащие ДНК). Условия ПЦР были следующими: денатурация при 95 °С в течение 5 мин, 40 циклов при 95 °С в течение 15 с и 56,5 °С в течение 30 с. Данные ПЦР-РВ анализировали с помощью программного обеспечения CFX Manager (Bio-Rad Laboratories, США).

На основе результатов тестирования здоровых доноров крови при диагностике неороговевающего РНГ в качестве порогового значения принято 100 копий ДНК ВЭБ в 1 мл плазмы.

У 33 (21,8 %) пациентов для выявления первичного РНГ, а также для анализа динамики опухолевого процесса во время и после лечения определяли ДНК ВЭБ в сыворотке крови.

Характеристика пациентов с раком носоглотки представлена в табл. 1.

У большинства пациентов было заболевание N3b стадии (48,5 % случаев), реже всего встречался РНГ N2b–3a стадии (18,2 % случаев). В основном поражение наблюдалось в ЛУ верхней трети шеи. Мужчин было в 2 раза больше, чем женщин. Чаще всего встречались опухоли низкой степени дифференцировки. Курение отмечалось у 18 (54,6 %) пациентов. Средний возраст больных составил 50,0 ± 11,2 года.

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с ВЭБ и отрицательным p16-статусом представлены на рис. 1 и в табл. 2.

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с РНГ, ВЭБ-положительным и p16-отрицательным статусами составила 52,4 % (медиана не достигнута), 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 45,3 % (медиана выживаемости – 36,3 мес).

Из 33 пациентов 12 (36,4 %) больных живы без рецидива и метастазов, умерли 15 (45,5 %) больных, прогрессирование заболевания отмечено в 19 (57,6 %) случаях (табл. 3).

Обсуждение

Вирус Эпштейна–Барр обнаружен более 50 лет назад, а его ДНК полностью секвенирована в 1984 г. Широкое распространение инфекции ВЭБ свидетельствует о тесном взаимодействии этого вируса и иммунной системы в связи с бессимптомной пожизненной инфекцией, находящейся в компартменте В-клеток памяти. Нарушение этого взаимодействия, например при различных формах иммуносупрессии, приводит к возникновению ВЭБ-ассоциированных В-клеточных опухолей. Вклад ВЭБ в развитие РНГ и метастазов из НПО менее ясен, но, как мы описывали ранее, скорее всего, является следствием аномального установления латентности вируса в эпителиальных клетках,

Таблица 1. Характеристика пациентов с раком носоглотки, вирусом Эпштейна–Барр и отрицательным p16-статусом

Table 1. Characteristics of the patients with nasopharyngeal cancer, Epstein–Barr virus and negative p16 status

Показатель Parameter	Абс. Abs.	%
Пол: Sex:		
мужской male	22	66,7
женский female	11	33,3
Курение Smoking	18	54,6
Степень поражения регионарных лимфатических узлов: Regional lymph node metastasis stage:		
N1	8	24,2
N2a–3a	6	18,2
N3b	16	48,5
Локализация опухолевого поражения лимфатических узлов: Location of metastases in the lymph nodes:		
верхняя треть шеи upper third of the neck	8	24,2
средняя треть шеи middle third of the neck	3	9,1
нижняя треть шеи (верхний, средний, нижний уровни) lower third of the neck (upper, medial, lower levels)	8	24,2
Степень дифференцировки опухоли: Tumor differentiation grade:		
G ₁	8	24,2
G ₂	6	18,2
G ₃	19	57,6

Таблица 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с раком носоглотки, вирусом Эпштейна–Барр и отрицательным p16-статусом, среднее значение ± стандартное отклонение %

Table 2. Overall survival and progression-free survival of patients with nasopharyngeal cancer, Epstein–Barr virus and negative p16 status, mean ± standard deviation %

Срок наблюдения, лет Follow-up period, years	Общая выживаемость Overall survival	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival
1	75,8 ± 7,5	81,8 ± 6,7
3	63,6 ± 8,4	55,6 ± 8,9
5	52,4 ± 9,1	45,3 ± 9,0

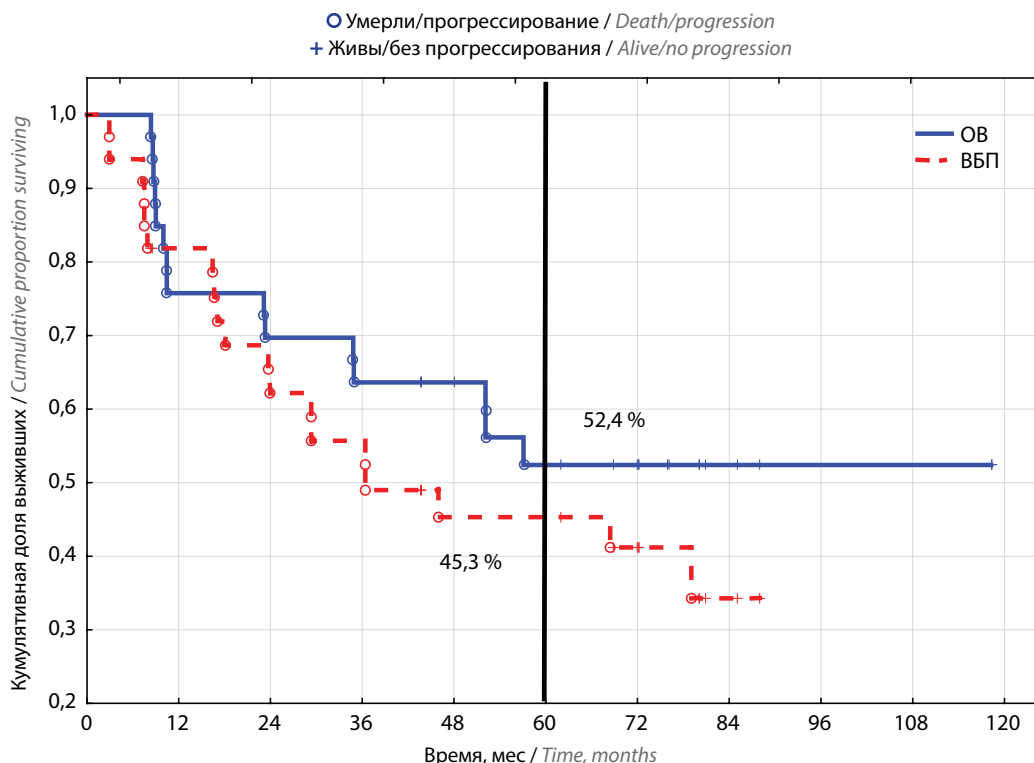


Рис. 1. Выживаемость пациентов с вирусом Эпштейна–Барр и отрицательным p16-статусом (метод Карлана–Майера). ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования

Fig. 1. Survival of patients with Epstein–Barr virus and negative p16 status (Kaplan–Meier method). OS – overall survival; PFS – progression-free survival

Таблица 3. Состояние пациентов с вирусом Эпштейна–Барр и отрицательным p16-статусом (n = 33)

Table 3. Condition of patients with Epstein–Barr virus and negative p16 status (n = 33)

Исход Outcome	Абс. Abs.	%
Живы без рецидива и метастазов Alive without recurrence and metastases	12	36,4
Живы с рецидивом (поражение регионарных лимфатических узлов) Alive with recurrence (regional lymph node metastasis)	6	18,2
Умерли от рака Died from cancer	13	39,4
Умерли во время лечения Died during treatment	2	6
Умерли (всего) Died (total)	15	45,5
Прогрессирование заболевания Disease progression	19	57,6

которые уже подверглись предраковым генетическим изменениям. Каковы бы ни были природа этих взаимодействий и точная роль ВЭБ в канцерогенном процессе, очевидно, что существует возможность использовать данную связь для повышения эффективности терапии.

Новые терапевтические подходы, использующие реактивацию вируса [29], генную терапию [30] и терапевтическую вакцинацию [31], способствуют повышению эффективности лечения ВЭБ-ассоциированных опухолей.

Заключение

Определение специфического и/или суррогатного маркера ВЭБ является важной диагностической опцией при метастатическом плоскоклеточном раке из НПО. Для того чтобы не пропустить клинически скрытый РНГ, необходимы междисциплинарное взаимодействие и количественная оценка ДНК ВЭБ в сыворотке крови.

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

1. Epstein M.A., Achong B.G., Barr V.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;283(7335):702–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(64)91524-7
2. Tsao S.W., Tsang C.M., Lo K.W. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372(1732):20160270. DOI: 10.1098/rstb.2016.0270
3. Young L.S., Yap L.F., Murray P.G. Epstein–Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer* 2016;16(12):789–802. DOI: 10.1038/nrc.2016.92
4. Lo K.W., To K.F., Huang D.P. Focus on nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell* 2004;5(5):423–8. DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00119-9
5. Chen Y.P., Chan A.T.C., Le Q.T. et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2019;394(10192):64–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30956-0
6. Tsao S.W., Tsang C.M., To K.F., Lo K.W. The role of Epstein–Barr virus in epithelial malignancies. *J Pathol* 2015;235(2):323–33. DOI: 10.1002/path.4448
7. Thompson L.D. Update on nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Pathol* 2007;1(1):81–6. DOI: 10.1007/s12105-007-0012-7
8. Global Cancer Observatory. *Cancer Today*. Available at: <http://gco.iarc.fr>
9. Micheau C., Rilke F., Pilotti S. Proposal for a new histopathological classification of the carcinomas of the nasopharynx. *Tumori* 1978;64(5):513–8. DOI: 10.1177/030089167806400509
10. Raab-Traub N. Epstein–Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol* 2002;12(6):431–41. DOI: 10.1016/S1044579X0200086X
11. Raab-Traub N. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving role for the Epstein–Barr virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;390(Pt 1): 339–63. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_14
12. Gu A.D., Lu L.X., Xie Y.B. et al. Clinical values of multiple Epstein–Barr virus (EBV) serological biomarkers detected by xMAP technology. *J Transl Med* 2009;7:73. DOI: 10.1186/1479-5876-7-73
13. Hui K.F., Chan T.F., Yang W. et al. High risk Epstein–Barr virus variants characterized by distinct polymorphisms in the EBV locus are strongly associated with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2019;144(12):3031–42. DOI: 10.1002/ijc.32049
14. Xu M., Yao Y., Chen H. et al. Genome sequencing analysis identifies Epstein–Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet* 2019;51(7):1131–6. DOI: 10.1038/s41588-019-0436-5
15. Frappier L. EBNA1. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;391:3–34. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_1
16. Nanbo A., Yoshiyama H., Takada K. Epstein–Barr virus-encoded poly(A)-RNA confers resistance to apoptosis mediated through Fas by blocking the PKR pathway in human epithelial intestine 407 cells. *J Virol* 2005;79(19):12280–5. DOI: 10.1128/JVI.79.19.12280-12285.2005
17. Iwakiri D., Sheen T.S., Chen J.Y. et al. Epstein–Barr virus-encoded small RNA induces insulin-like growth factor 1 and supports growth of nasopharyngeal carcinoma-derived cell lines. *Oncogene* 2005;24(10):1767–73. DOI: 10.1038/sj.onc.1208357
18. Samanta M., Iwakiri D., Takada K. Epstein–Barr virus-encoded small RNA induces IL-10 through RIG-I-mediated IRF-3 signaling. *Oncogene* 2008;27(30):4150–60. DOI: 10.1038/onc.2008.75
19. Li Z., Duan Y., Cheng S. et al. EBV-encoded RNA via TLR3 induces inflammation in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 2015;6(27):24291–303. DOI: 10.18632/oncotarget.4552
20. Lo A.K., Dawson C.W., Jin D.Y., Lo K.W. The pathological roles of BART miRNAs in nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol* 2012;227(4):392–403. DOI: 10.1002/path.4025
21. Skalsky R.L., Cullen B.R. EBV noncoding RNAs. *Curr Top Microbiol Immunol* (2015);391:181–217. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_6
22. Verhoeven R.J.A., Tong S., Mok B.W. et al. Epstein–Barr virus BART long non-coding RNAs function as epigenetic modulators in nasopharyngeal carcinoma. *Front Oncol* 2019;9:1120. DOI: 10.3389/fonc.2019.01120
23. Marquitz A.R., Mathur A., Edwards R.H., Raab-Traub N. Host gene expression is regulated by two types of noncoding RNAs transcribed from the Epstein–Barr virus BamHI a rightward transcript region. *J Virol* 2015;89(22):11256–68. DOI: 10.1128/JVI.01492-15
24. Hoebe E.K., Le Large T.Y., Greijer A.E., Middeldorp J.M. BamHI-A rightward frame 1, an Epstein–Barr virus-encoded oncogene and immune modulator. *Rev Med Virol* 2013;23:367–83. DOI: 10.1002/rmv.1758
25. Dawson C.W., Port R.J., Young L.S. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Semin Cancer Biol* 2012;22(2):144–53. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.01.004
26. Pathmanathan R., Prasad U., Sadler R. et al. Clonal proliferations of cells infected with Epstein–Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1995;333(11):693–8. DOI: 10.1056/NEJM199509143331103
27. Port R.J., Pinheiro-Maia S., Hu C. et al. Epstein–Barr virus induction of the Hedgehog signalling pathway imposes a stem cell phenotype on human epithelial cells. *J Pathol* 2013;231(3):367–77. DOI: 10.1002/path.4245
28. Cen O., Longnecker R. Latent membrane protein 2 (LMP2). *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;391:151–80. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_5
29. Wildeman M.A., Novalic Z., Verkuijlen S.A. et al. Cytolytic virus activation therapy for Epstein–Barr virus-driven tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(18):5061–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0574
30. Li J.H., Shi W., Chia M. et al. Efficacy of targeted FasL in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Ther* 2003;8(6):964–73. DOI: 10.1016/j.ymthe.2003.08.018
31. Taylor G.S., Jia H., Harrington K. et al. A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein–Barr virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5009–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T

Вклад авторов

К.А. Золотарев: подбор и обзор литературы по теме статьи, обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

А.М. Мудунов: проведение операций, обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;

Ю.В. Алымов: обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, научное редактирование;

О.А. Саприна: проведение операций, обзор литературы по теме статьи;

Н.Н. Татинця: подбор литературы по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

K.A. Zolotarev: selection and review of literature on the topic of the article, data processing, article writing, preparation of illustrative material;

A.M. Mudunov: conducting operations, reviewing the literature on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, editing;

Yu.V. Alymov: review of the literature on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, scientific editing;

O.A. Saprina: conducting operations, a review of the literature on the topic of the article;

N.N. Tatintsyay: selection of literature on the topic of the article, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Золотарев / K.A. Zolotarev: <https://orcid.org/0000-0002-9015-7030>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

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

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

Н.Н. Татинця / N.N. Tatintsyay: <https://orcid.org/0009-0007-7905-2522>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 16.08.2025. **Принята к публикации:** 30.09.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 16.08.2025. **Accepted for publication:** 30.09.2025. **Published online:** 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-18-24>

Контроль над радикальностью удаления опухолей головного мозга с применением интраоперационного ультразвукового исследования

Ю.Ю. Дыщиров, Л.А. Митина, А.М. Зайцев, С.С. Степанов, О.Н. Кирсанова, О.В. Гуц, М.С. Рубан

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: Юнус Юсуфович Дыщиров dychshirov03@gmail.com

Введение. Достижение максимальной радикальности резекции является критически важным фактором, влияющим на прогноз при опухолях головного мозга. Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) представляет собой перспективный метод интраоперационного контроля, однако его роль в оценке радикальности резекции и принятии решений в ходе хирургического вмешательства требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценить эффективность применения ИОУЗИ для контроля над радикальностью удаления первичных и метастатических опухолей головного мозга.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 58 пациентов, прооперированных в период с января 2023 г. по сентябрь 2024 г. Всем больным после удаления основного объема опухоли проводили повторное ИОУЗИ в В-режиме и с контрастным усилением для выявления остаточной опухолевой ткани.

Результаты. Повторное ИОУЗИ позволило идентифицировать остаточные опухолевые очаги (минимальным размером <4 мм) у 17 (29,3 %) пациентов, что потребовало продолжения резекции и привело к достижению тотальной или субтотальной резекции в 100 % случаев. Данный метод обеспечил визуализацию границ опухоли, ее дифференциацию от перифокального отека и контроль над интраоперационными осложнениями.

Заключение. Интраоперационное ультразвуковое исследование является высокоинформативным, экономичным и безопасным методом, значительно повышающим радикальность нейрохирургических вмешательств, который можно рекомендовать к широкому внедрению в клиническую практику.

Ключевые слова: интраоперационное ультразвуковое исследование, опухоль головного мозга, радикальность резекции, нейрохирургия, контроль над радикальностью резекции

Для цитирования: Дыщиров Ю.Ю., Митина Л.А., Зайцев А.М. и др. Контроль над радикальностью удаления опухолей головного мозга с применением интраоперационного ультразвукового исследования. Опухоли головы и шеи 2025;15(4): 18–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-18-24>

Control of the radicality of brain tumor removal using intraoperative ultrasound imaging

Yu. Yu. Dyshchirov, L.A. Mitina, A.M. Zaitsev, S.S. Stepanov, O.N. Kirsanova, O.V. Guts, M.S. Ruban

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

Contacts: Yunus Yusufovich Dyshchirov dychshirov03@gmail.com

Introduction. Achieving maximal radical resection is a critical factor influencing the prognosis of patients with brain tumors. Intraoperative ultrasound (IOUS) is a promising method for intraoperative control; however, its role in assessing resection radicality and intraoperative decision-making requires further study.

Aim. To evaluate the effectiveness of IOUS for monitoring the radical resection of primary and metastatic brain tumors.

Materials and methods. A prospective study included 58 patients who underwent surgery between January 2023 and September 2024. All patients underwent repeated IOUS in B-mode and with contrast enhancement after the main tumor volume removal to detect residual tumor tissue.

Results. Repeated IOUS identified residual tumor foci (minimum size up to 4 mm) in 17 (29.3 %) patients, leading to continued resection and achieving total or subtotal resection in 100 % of cases. The method provided visualization

of tumor boundaries, differentiation from perifocal edema, and monitoring of intraoperative complications.

Conclusion. Intraoperative ultrasound is a highly informative, cost-effective, and safe method that significantly improves the radicality of neurosurgical interventions and can be recommended for widespread integration into clinical practice.

Keywords: intraoperative ultrasound, brain tumor, radical resection, neurosurgery, control over the radicality of resection

For citation: Dyshchirov Yu.Yu., Mitina L.A., Zaitsev A.M. et al. Control of the radicality of brain tumor removal using intraoperative ultrasound imaging. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):18–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-18-24>

Введение

Опухоли головного мозга остаются одной из наиболее сложных категорий онкологической патологии, требующей высокотехнологичных подходов к лечению [1]. Радикальность хирургического удаления является ключевым фактором, определяющим общую и безрецидивную выживаемость пациентов, особенно при злокачественных глиомах и метастазах. Неполная резекция приводит к дальнейшему росту опухоли, риску кровоизлияния в остаточную ткань и к необходимости расширенного адьювантного облучения [2].

В настоящее время наиболее широко применяют интраоперационную магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). МРТ считается «золотым стандартом» в связи с высокой контрастностью мягких тканей, но занимает много времени (до 60 мин), требует перемещения пациента и прекращения операции. КТ обеспечивает хорошую визуализацию костных структур, но имеет радиационную нагрузку и ограниченную мягкотканную контрастность [3]. Кроме того, при интраоперационном применении этот метод, как и МРТ, требует временного прерывания основного этапа операции и выполнения сканирования в условиях операционной/гибридной операционной, или транспортировки пациента к томографу.

Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) представляет собой альтернативный метод диагностики, позволяющий в реальном времени оценить границы опухоли, ее дифференциацию от перифокального отека и глубину резекции без прерывания операции. Акустические окна, образующиеся при трепанации черепа, обеспечивают прямую визуализацию долей мозга, желудочков и сосудистых структур, что оптимально для выбора угла сканирования. Главные преимущества ИОУЗИ – портативность, низкая стоимость и безопасность. К недостаткам этого метода относят зависимость от опыта специалиста и ограничение глубины визуализации. Несмотря на очевидную перспективность, роль ИОУЗИ в рутинной нейрохирургии требует дальнейшего изучения [4–6].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность ИОУЗИ при резекции первичных и метаста-

тических опухолей головного мозга для контроля над радикальностью удаления опухолевой ткани.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 58 пациентов (32 мужчины и 26 женщин; средний возраст больных – 57 лет), которым с января 2023 г. по сентябрь 2025 г. в Национальном медицинском исследовательском центре радиологии выполнено хирургическое удаление первичных и метастатических опухолей головного мозга. Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, подтвержденный по данным предоперационной МРТ/КТ диагноз «объемное образование головного мозга», отсутствие противопоказаний к ИОУЗИ и контрастным агентам. Из исследования исключались пациенты с рецидивными опухолями, гидроцефалией III–IV степени и тяжелыми соматическими заболеваниями.

В 22 (37,9 %) случаях отмечалась глиобластома, в 6 (10,3 %) – анапластические астроцитомы, в 8 (13,8 %) – диффузная астроцитома, в 3 (5,2 %) – эпендимома, в 6 (10,3 %) – олигодендроглиомы, в 4 (6,9 %) – менингиомы, в 2 (3,4 %) – опухоли других гистологических типов (гемангиобластомы, нейроцитомы), в 7 (8,6 %) – метастазы (в 3 случаях – рака легкого, в 2 – рака молочной железы, в 1 – меланомы, в 1 – рака почки).

Интраоперационное ультразвуковое исследование проводили на аппарате Philips EPIQ Elite (или Mindray Resona) с секторным/линейным датчиком частотой 5–10 МГц, обеспечивающим проникновение до 12–15 см и разрешение <1 мм. Протокол ИОУЗИ включал 2 этапа. На 1-м этапе (до резекции) выполняли начальное сканирование в В-режиме для определения локализации опухоли и выбора оптимального доступа через акустические окна трепанации. На 2-м этапе (после удаления основного объема опухоли) проводили контрольное ИОУЗИ в В-режиме и с контрастным усилением (SonoVue 1,2–2,4 мл внутривенно болюсно, механический индекс <0,1) для выявления остаточных очагов размером <4 мм, дифференциации опухоли (гиперэхогенная, с нечеткими контурами) от перифокального отека (менее гиперэхогенная зона) и оценки кровотока (с помощью цветового доплера).

Сканирование выполняли последовательно по всем плоскостям (сагиттальная, фронтальная, аксиальная) с перемещением датчика на 2–3 мм для полного охвата резекционной полости. Гипо-/гиперэхогенные зоны размером >3 мм с контрастным накоплением расценивали как остаточную опухоль, требующую дорезекции. Радикальность резекции верифицировали по контрольной МРТ (режим T1 с гадолинием) через 48–72 ч после операции: тотальная резекция – отсутствие остаточной

опухоли, субтотальная резекции – удаление ≥ 90 % объема опухоли (визуальная сегментация).

Результаты

Повторное ИОУЗИ после удаления основного массива опухоли выполнено всем 58 пациентам. Из них у 17 больных при контрольном исследовании выявлена остаточная опухоль, которая была удалена, что повысило радикальность хирургического вмешательства (рис. 1).

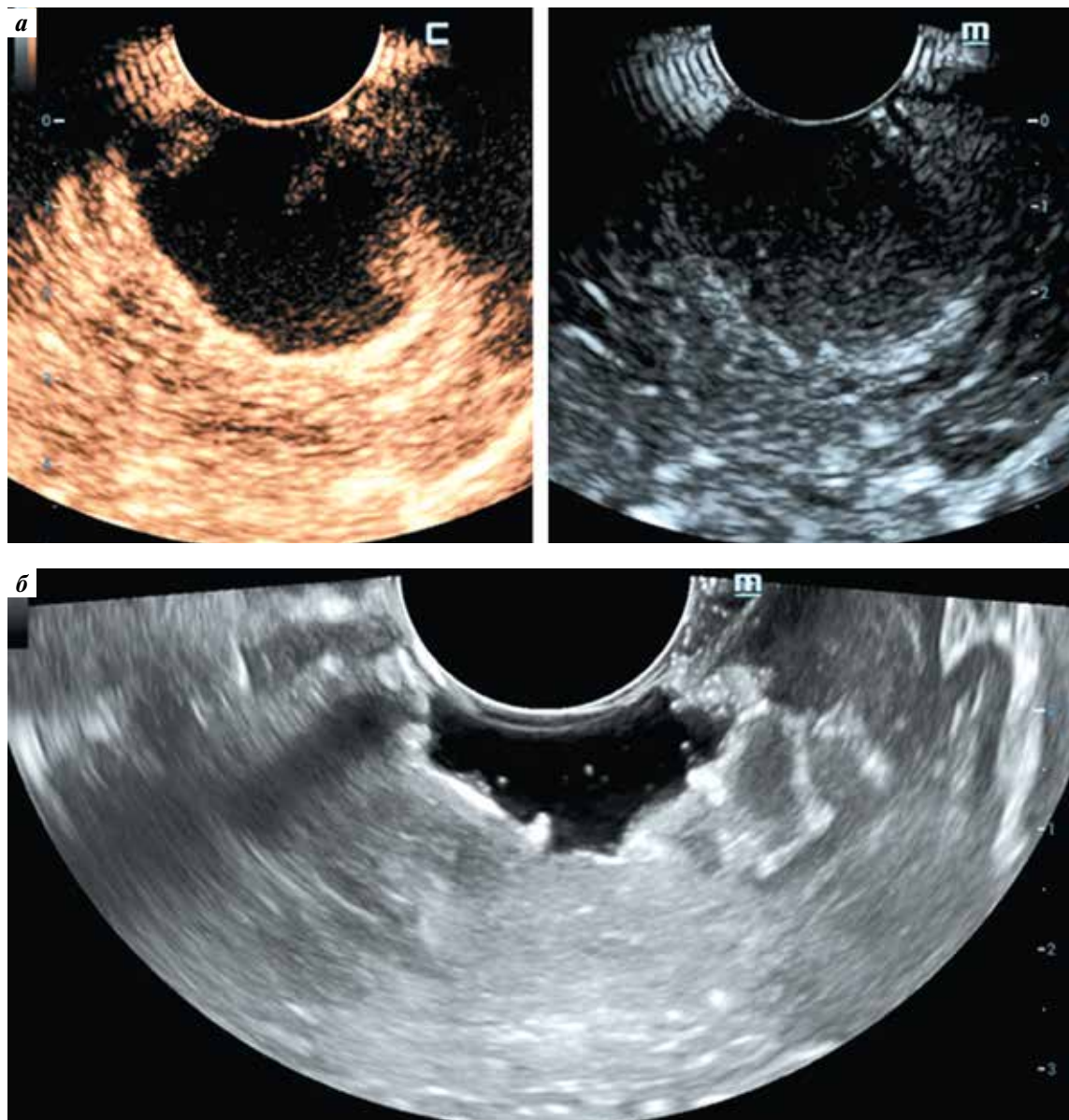


Рис. 1. Интраоперационное ультразвуковое исследование головного мозга в B-режиме с контрастным усилением: а – до резекции опухоли размером $36 \times 32 \times 42$ мм. Визуализируется гиперэхогенное новообразование с нечеткими контурами, соответствующее опухолевой ткани; б – после резекции опухоли. В зоне хирургического вмешательства отмечается отсутствие гиперэхогенного образования, что свидетельствует о полном удалении опухоли

Fig. 1. B-mode contrast-enhanced intraoperative ultrasound of the brain: а – prior to resection of tumor, size $36 \times 32 \times 42$ mm. Hyperechogenic lesion with ill-defined borders corresponding to tumor tissue is visualized; б – after tumor resection. In the surgical area, no hyperechogenic lesion is visible attesting to complete tumor resection

По данным повторного ИОУЗИ в 17 (29,3 %) случаях выявлены потенциальные мелкие фрагменты и инфильтративные зоны, которые могли свидетельствовать о наличии остаточной опухолевой ткани (минимальный размер <4 мм). У 17 пациентов на 1-м этапе операции проведена частичная резекция инфильтративно растущей опухоли в пределах макроскопически измененных тканей. Повторное ИОУЗИ позволило обнаружить остаточные опухолевые очаги, что потребовало продолжения резекции и привело к достижению полной циторедукции. Тотальная или субтотальная резекция (>90 % объема опухоли по визуальной сегментации) достигнута во всех 58 случаях.

Представляем 2 клинических случая, демонстрирующих эффективность применения ИОУЗИ.

Клинический случай 1

Пациент X., 43 лет, обратился с жалобами на головные боли и нарушение координации движений.

По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением в левой лобно-теменно-височной области визуализировано объемное кистозно-солидное новообразование размером 85 × 63 × 54 мм субкортикальной локализации с распространением в глубокое белое вещество (глиобластома) (рис. 2, а). Опухоль имела относительно четкие контуры, зону центрального некротического распада и внутримозговые артериовенозные шунты. Характерно интенсивное неоднородное накопление контраста по периферии по типу короны.

Выполнена резекция опухоли с применением ИОУЗИ. Использование данного метода позволило в ходе операции идентифицировать и полностью удалить остатки опухолевой ткани по краю зоны резекции, что обеспечило максимальную радикальность хирургического вмешательства.

По данным контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме T1 подтверждено полное

отсутствие признаков остаточной опухоли (см. рис. 2, б). Послеоперационный период протекал без осложнений.

Клинический случай 2

Пациентка X., 52 года, поступила в стационар с подозрением на метастатическое поражение головного мозга. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением в белом веществе лобных, левой теменной и височных долей визуализированы множественные дистрофические очаги размером 3–6 мм (рис. 3, а). Также определялось солидное очаговое новообразование размером 3,0 × 2,5 см гетерогенной структуры, с выраженным перифокальным отеком и умеренно активным неоднородным накоплением контрастного вещества (метастаз низкодифференцированной аденокарциномы). Отмечалась выраженная асимметрия венозного оттока, обусловленная гипоплазией парных синусов слева. В ходе удаления метастаза применялось ИОУЗИ, что позволило точно определить оптимальный доступ к новообразованию, минимизировать риски интраоперационного повреждения сосудов и добиться оптимальной и безопасной резекции опухоли. Контрольная МРТ головного мозга с контрастированием в режиме T1 подтвердила радикальное удаление опухоли (см. рис. 3, б).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Реабилитация заняла 5 дней, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, неврологического дефицита не выявлено.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность ИОУЗИ при контроле над радикальностью резекции опухолей головного мозга. Выявление остаточных очагов у 29,3 % пациентов, которым в последующем выполнена дорезекция, и достижение тотальной или субтотальной резекции в 100 % случаев согласуется с данными литературы: по данным метаанализов,

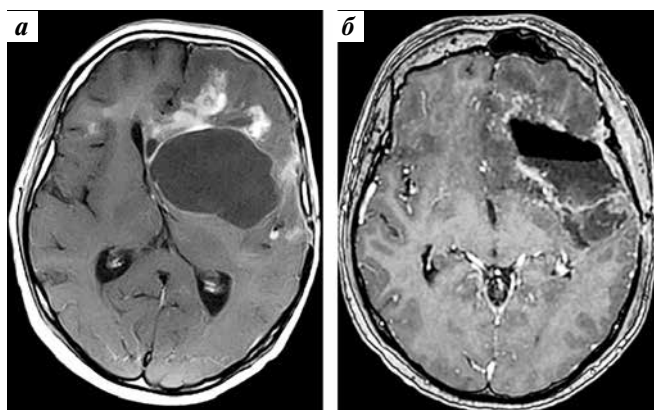


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением пациента X.: а – до операции; б – после операции
Fig. 2. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain of male patient Kh.: a – prior to surgery; б – after surgery

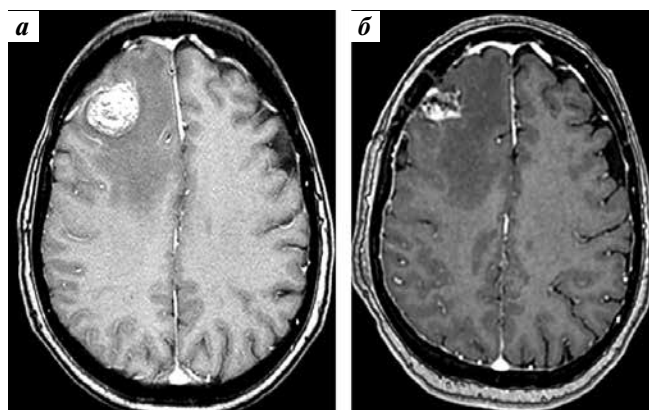


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием пациентки X.: а – до операции; б – после операции
Fig. 3. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain of female patient Kh.: a – prior to surgery; б – after surgery

чувствительность ИОУЗИ при глиобlastомах для остаточной опухоли размером <5 мм составляет 92–96 % [7–9].

Технические характеристики ультразвуковых аппаратов оптимальны при частоте излучения 5–10 МГц, обеспечивающей глубокое проникновение волны до 12–15 см при разрешении <1 мм. Применение контрастных веществ типа SonoVue (1,2–2,4 мл внутривенно) значительно улучшает визуализацию мелких сосудов и границ опухолей, а использование В- и доплеровского режимов позволяет одновременно оценивать структуру тканей и кровотоков. Алгоритм процедуры предполагает последовательное сканирование резекционной полости с перемещением датчика на 2–3 мм по всем плоскостям для полного охвата области. При этом интерпретация данных основана на дифференциации гиперэхогенных опухолевых зон с нечеткими контурами и накоплением контрастного вещества и менее гиперэхогенного перифокального отека, отделенного гипоехогенной полосой [10, 11].

Особенностью паренхимы головного мозга являются ее вязкоупругие свойства, позволяющие ультразвуковым волнам распространяться по ткани без значительного ослабления другими структурами. Это обеспечивает возможность многократного повторения ИОУЗИ во время операции для пошагового контроля над тапами резекции и нивелирования интраоперационного смещения структур головного мозга, которое снижает точность нейронавигации (погрешность – до 7 мм) [12]. Эхографическая картина опухолей головного мозга варьирует: при глиобlastомах наблюдаются гиперэхогенные зоны с центральным некрозом, при метастазах – гетерогенные образования с кольцевым накоплением контрастного вещества, что позволяет опытному специалисту проводить дифференциальную диагностику непосредственно в операционной [13, 14].

Применение ИОУЗИ повышает точность хирургических вмешательств в связи с четкой идентификацией границы между здоровой и патологически измененной тканями, минимизирует риск повреждения функциональных зон мозга благодаря высокой чувствительности метода и сокращает общую продолжительность операции за счет отсутствия необходимости в перемещении пациента. В отличие от интраоперационной МРТ, требующей дорогостоящего оборудования и времени до 60 мин (с прерыванием операции), ИОУЗИ портативно, безопасно и экономично. Ограничения метода связаны с зависимостью качества визуализации от опыта специалиста, а также с артефактами в полости

резекции (формированием дистальных акустических теней от пузырьков воздуха (эффект экранирования) и сложностью дифференциации сгустков крови от остаточной опухоли вследствие их схожей эхогенности), которые минимизируются при правильной технике сканирования [15, 16].

Представленные клинические случаи иллюстрируют практическую ценность ИОУЗИ. При глиобlastоме с помощью этого метода была выявлена остаточная опухолевая ткань по краю резекционной полости, что подтвердили данные контрольной МРТ, а при метастазе аденокарциномы стало возможным использовать безопасный доступ с учетом венозной асимметрии. Перспективы развития ИОУЗИ включают внедрение 3D-реконструкции и эластографии, а также комбинации с флуоресценцией 5-ALA для повышения радикальности резекции [17, 18].

Заключение

Интраоперационное ультразвуковое исследование представляет собой высокоинформативный, экономичный и безопасный метод интраоперационного контроля, существенно повышающий радикальность нейрохирургических вмешательств при первичных и метастатических опухолях головного мозга. Данный метод обеспечивает визуализацию границ опухоли в реальном времени, надежную дифференциацию опухолевой ткани и перифокального отека, а также контроль над интраоперационными осложнениями без необходимости прерывания операции и перемещения пациента.

Интраоперационное ультразвуковое исследование превосходит традиционные методы контроля, демонстрируя высокую чувствительность к остаточным очагам минимальных размеров и позволяя в большинстве случаев достигать тотальной или субтотальной резекции. Этот метод имеет преимущества перед интраоперационной МРТ – характеризуется портативностью, высокой скоростью выполнения и отсутствием радиационной нагрузки, что делает его доступным для широкого внедрения даже в условиях ограниченных ресурсов.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности рутинного применения ИОУЗИ в нейроонкологической практике, особенно при инфильтративно растущих высокозлокачественных глиомах и метастазах. Дальнейшее развитие технологии, включая 3D-реконструкцию и эластографию, позволит расширить возможности этого метода и повысить точность интраоперационной диагностики.

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

- Schaff L.R., Mellinghoff I.K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review. *JAMA* 2023;329(7):574–87. DOI: 10.1001/jama.2023.0023
- Massaad E., Smith W.J., Bradley J. et al. Radical surgical resection with molecular margins is associated with improved survival in IDH wild-type glioblastoma. *Neuro Oncol* 2024;26(9):1660–9. DOI: 10.1093/neuonc/noae073
- Rivera M., Norman S., Sehgal R., Juthani R. Updates on surgical management and advances for brain tumors. *Curr Oncol Rep* 2021;23(3):35. DOI: 10.1007/s11912-020-01005-7
- Cepeda S., Esteban-Sinovas O., Singh V. et al. Deep learning-based glioma segmentation of 2d intraoperative ultrasound images: a multicenter study using the brain tumor intraoperative ultrasound database (BraTioUS). *Cancers (Basel)* 2025;17(2):315. DOI: 10.3390/cancers17020315
- Dixon L., Lim A., Grech-Sollars M. et al. Intraoperative ultrasound in brain tumor surgery: a review and implementation guide. *Neurosurg Rev* 2022;45(4):2503–15. DOI: 10.1007/s10143-022-01778-4
- Cepeda S., Esteban-Sinovas O., Romero R. et al. Real-time brain tumor detection in intraoperative ultrasound: From model training to deployment in the operating room. *Comput Biol Med* 2025;193:110481. DOI: 10.1016/j.combiomed.2025.110481
- De Quintana-Schmidt C., Salgado-Lopez L., Aibar-Duran J.A. et al. Neuronavigated ultrasound in neuro-oncology: a true real-time intraoperative image. *World Neurosurg* 2022;157:e316–26. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.10.082
- Palavani L.B., Ferreira M.Y., Borges P.G.L.B. et al. Ultrasound-guided resection of high-grade gliomas: a single-arm meta-analysis. *World Neurosurg* 2024;186:17–26. DOI: 10.1016/j.wneu.2024.03.033
- Wei R., Chen H., Cai Y., Chen J. Application of intraoperative ultrasound in the resection of high-grade gliomas *Front Neurol* 2023;14:1240150. DOI: 10.3389/fneur.2023.1240150
- Prada F., Ciocca R., Corradino N. et al. Multiparametric intraoperative ultrasound in oncological neurosurgery: a pictorial essay. *Front Neurosci* 2022;16:881661. DOI: 10.3389/fnins.2022.881661
- Prada F., Vetrano I.G., Gennari A.G. et al. How to perform intraoperative contrast-enhanced ultrasound of the brain – a WFUMB position paper. *Ultrasound Med Biol* 2021;47(8):2006–16. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.04.016
- Lekht I., Brauner N., Bakhsheshian J. et al. Versatile utilization of real-time intraoperative contrast-enhanced ultrasound in cranial neurosurgery: technical note and retrospective case series. *Neurosurg Focus* 2016;40(3):E6. DOI: 10.3171/2015.11.FOCUS15570
- Kumar M., Noronha S., Rangaraj N. et al. Choice of intraoperative ultrasound adjuncts for brain tumor surgery. *BMC Med Inform Decis Mak* 2022;22(1):307. DOI: 10.1186/s12911-022-02046-7
- Pirri C., Pirri N., Macchi V. et al. Intraoperative ultrasound in brain and spine surgery: current applications, translational value and future perspectives. *NeuroSci* 2025;6(4):113. DOI: 10.3390/neurosci6040113
- Murillo Ponce C., Catillo-Rangel C. et al. Intraoperative ultrasound: an old but ever new technology for a more personalized approach to brain tumor surgery. *Cureus* 2024;16(6):e62278. DOI: 10.7759/cureus.62278
- El Beltagy M.A., Elbaroudy M. The value of intraoperative ultrasound in brain surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2024;50:185–99. DOI: 10.1007/978-3-031-53578-9_6
- McCracken D.J., Schupper A.J., Lakomkin N. et al. Turning on the light for brain tumor surgery: a 5-aminolevulinic acid story. *Neuro Oncol* 2022;24(Suppl 6):S52–61. DOI: 10.1093/neuonc/noac19
- Chen J.-S., Young J.S., Berger M.S. Current and future applications of 5-aminolevulinic acid in neurosurgical oncology. *Cancers (Basel)* 2025;17(8):1332. DOI: 10.3390/cancers17081332

Вклад авторов

Ю.Ю. Дыширов: разработка концепции исследования, проведение интраоперационного ультразвукового исследования, сбор данных, написание текста статьи, редактирование;

Л.А. Митина: проведение интраоперационного ультразвукового исследования, интерпретация эхографических данных, анализ полученных данных;

А.М. Зайцев: проведение хирургического вмешательства, контроль над радикальностью резекции, сбор клинических данных;

С.С. Степанов: проведение интраоперационного ультразвукового исследования, техническое обеспечение ультразвукового исследования, сбор данных;

О.Н. Кирсанова: проведение хирургического вмешательства, интраоперационный мониторинг, сбор данных;

О.В. Гуц: ультразвуковая диагностика, проведение интраоперационного ультразвукового исследования в В-режиме и с контрастным усилением, анализ эхографических данных;

М.С. Рубан: обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстративного материала, научное редактирование.

Authors' contributions

Yu.Yu. Dyshchirov: development of the research concept, conducting intraoperative ultrasound examination, data collection, article writing, editing;

L.A. Mitina: conducting intraoperative ultrasound examination, interpretation of echographic data, analysis of the data obtained;

A.M. Zaitsev: conducting surgical intervention, control over the radicality of resection, collection of clinical data;

S.S. Stepanov: conducting intraoperative ultrasound examination, technical support of ultrasound examination, data collection;

O.N. Kirsanova: surgical intervention, intraoperative monitoring, data collection;

O.V. Guts: ultrasound diagnostics, intraoperative ultrasound examination in B-mode and with contrast enhancement, analysis of echographic data;

M.S. Ruban: review of publications on the topic of the article, preparation of illustrative material, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Ю. Дыширов / Yu.Yu. Dyshchirov: <https://orcid.org/0009-0004-1976-7823>

Л.А. Митина / L.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0002-3563-7293>

А.М. Зайцев / A.M. Zaitsev: <https://orcid.org/0000-0002-1905-9083>

С.С. Степанов / S.S. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0001-8804-2237>
О.Н. Кирсанова / O.N. Kirsanova: <https://orcid.org/0000-0003-0924-6245>
О.В. Гуц / O.V. Guts: <https://orcid.org/0000-0001-5874-2208>
М.С. Рубан / M.S. Ruban: <https://orcid.org/0000-0002-1016-2009>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia.

All patients signed an informed consent to participate in the study and the publication of their data.

Статья поступила: 10.10.2025. **Принята к публикации:** 12.12.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.
Article submitted: 10.10.2025. **Accepted for publication:** 12.12.2025. **Published online:** 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-25-30>

Онкологические результаты хирургического лечения раннего рака гортани

М.В. Болотин¹, Р.И. Азизян², Д.А. Сафаров², Д.А. Пешко², А.М. Мудунов³, Д.В. Кулаков⁴

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115552 Москва, Каширское шоссе, 24;

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

Контакты: Михаил Викторович Болотин bolotin1980@mail.ru

Введение. Рак гортани – актуальная онкологическая проблема. Чаще всего поражается складочный отдел гортани. Основными методами лечения локализованного рака гортани являются органосохраняющее хирургическое вмешательство и лучевая терапия. В последнее время все больше специалистов отдают предпочтение эндоларингеальным лазерным резекциям как основному методу лечения.

Цель исследования – проанализировать онкологические результаты эндоларингеальных лазерных резекций у пациентов с локализованными формами рака гортани.

Материалы и методы. В исследование включены 172 первичных больных плоскоклеточным раком гортани cT1–T2, получавших лечение в отделении опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2015 по 2025 г. Распространенность опухолевого процесса оценивалась как cT1a у 71 (41 %) пациента, cT1b – у 30 (18 %), cT2 – у 71 (41 %).

Результаты. Общая 2- и 5-летняя выживаемость составила 97,7 и 94,7 %, безрецидивная – 95,9 и 92,4 % соответственно. Местный рецидив развился у 12 % ($n = 21$) больных. Среди всех включенных в исследование больных ларингэктомия была выполнена 4 % ($n = 7$) пациентов.

Заключение. Эндоларингеальные лазерные резекции являются методом выбора при лечении локализованного плоскоклеточного рака гортани. Лучевая терапия должна рассматриваться как альтернатива при невозможности или отказе пациента от хирургического лечения.

Ключевые слова: рак гортани, эндоларингеальная лазерная резекция, лучевая терапия

Для цитирования: Болотин М.В., Азизян Р.И., Сафаров Д.А. и др. Онкологические результаты хирургического лечения раннего рака гортани. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):25–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-25-30>

Oncological outcomes of surgical treatment of early laryngeal cancer

M. V. Bolotin¹, R. I. Azizyan², D. A. Safarov², D. A. Peshko², A. M. Mudunov³, D. V. Kulakov⁴

¹Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

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

³Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;

⁴Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Healthcare Department; Bld. 1, 24 Petrovka St., Moscow 127051, Russia

Contacts: Mikhail Viktorovich Bolotin bolotin1980@mail.ru

Introduction. Laryngeal cancer is an important oncological problem. The vocal fold is most commonly affected. The main treatment modalities for localized laryngeal cancer are organ-preserving surgery or radiation therapy. Recently, more specialists have been giving preference to endolaryngeal laser resections as the primary treatment method.

Aim. To analyze the oncological outcomes of endolaryngeal laser resections in patients with localized forms of laryngeal cancer.

Materials and methods. The study included 172 primary patients with squamous cell laryngeal cancer cT1–T2 who were treated in the head and neck tumor department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2015 to 2025. The extent of tumor process was assessed as cT1a in 71 (41 %) patients, cT1b in 30 (18 %) patients, and cT2 in 71 (41 %) patients.

Results. The overall 2- and 5-year survival rates were 97.7 % and 94.7 %, respectively. Disease-free 2- and 5-year survival rates were 95.9 % and 92.4 %, respectively. Local recurrence developed in 12 % ($n = 21$) of patients. Among all patients included in the study, laryngectomy was performed in 4 % ($n = 7$) of patients.

Conclusion. Endolaryngeal laser resections are the treatment of choice for localized squamous cell carcinoma of the larynx. Radiation therapy should be considered as an alternative when surgery is not possible or the patient refuses surgical treatment.

Keywords: laryngeal cancer, endolaryngeal laser resection, radiation therapy

For citation: Bolotin M.V., Azizyan R.I., Safarov D.A. et al. Oncological outcomes of surgical treatment of early laryngeal cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):25–30. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-25-30>

Введение

Рак гортани является актуальной онкологической проблемой. По данным Globocan, ежегодно в мире выявляют 189 191 новый случай заболевания, ежегодная смертность составляет 103 359 случаев [1]. В 2023 г. в России было выявлено около 6 тыс. первичных больных раком гортани, что составляет 28,4 случая на 100 тыс. населения [2]. При этом в структуре всех эпителиальных злокачественных опухолей головы и шеи рак гортани составляет 20 % [3]. Чаще поражается складочный отдел гортани – 52–65 % случаев [4, 5]. Частота регионального метастазирования при локализованных формах заболевания составляет 5–10 % [6, 7].

Основными методами лечения локализованного плоскоклеточного рака гортани cT1–T2 на сегодняшний день являются органосохраняющее хирургическое вмешательство либо лучевая терапия [8, 9]. При этом характерная особенность последних 20 лет наблюдения – смещение предпочтений профильных специалистов от консервативной лучевой терапии в сторону хирургического лечения. Это связано в первую очередь с тем, что, несмотря на сопоставимые онкологические результаты обеих методик, в случае рецидива после эндоларингеальной лазерной резекции в большинстве случаев удается продолжить органосохраняющее лечение в виде повторной лазерной либо открытой резекции или консервативное химиолучевое лечение. Так, в крупное исследование, проведенное в отделении опухолей головы и шеи медицинской школы Нюрнберга, были включены 763 больных плоскоклеточным раком гортани. Всем пациентам на 1-м этапе выполнена эндоларингеальная лазерная резекция, далее больные ретроспективно были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были отобраны пациенты, которым изначально выполнена резекция R0, тогда как во 2-ю группу – пациенты, которым первично проведена нерадикальная резекция R1 и затем – повторные операции (в некоторых случаях выполнялась 3-я операция) с получением

итоговой резекции R0. По результатам 5-летнего периода наблюдения локальный контроль в данных группах составил 70 и 69,7 % соответственно [10].

В то же время при развитии рецидива после лучевой терапии в достаточно большом числе случаев приходится применять радикальное хирургическое вмешательство в объеме ларингэктомии. Так, в исследование G. Franchin и соавт. были включены 410 больных плоскоклеточным раком гортани cT1–T2. Всем пациентам на 1-м этапе проведен курс радикальной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 66 Гр, разовой очаговой дозе 2 Гр. По результатам 10-летнего периода наблюдения у 47 (11,5 %) больных развился местный рецидив, из них 18 (38,3 %) больным была выполнена спасительная ларингэктомия, еще 2 пациентам проведена ларингэктомия ввиду выраженного постлучевого перихондрита гортани [11].

В исследовании Университета Гронингена (Нидерланды) M.L. Schrijvers и соавт. проанализировали результаты лечения 100 больных плоскоклеточным раком складочного отдела гортани cT1a. Больные были разделены на 2 группы: 51 больному проведен курс радикальной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 66 Гр, разовой очаговой дозе 2 Гр; 49 больным – эндоларингеальная лазерная резекция. По результатам 5-летнего периода наблюдения локальные рецидивы наблюдались у 24 и 27 % больных соответственно. Однако в группе больных, которым была проведена лучевая терапия, в 10 (20 %) случаях пришлось выполнить спасительную ларингэктомию, тогда как в группе больных после лазерной резекции ларингэктомия была выполнена только 2 (4 %) пациентам [12].

Таким образом, в большинстве исследований, посвященных изучению онкологических результатов лечения раннего рака складочного отдела гортани, продемонстрировано, что при развитии рецидива после радикальной программы облучения в 20,0–38,3 % случаев актуальным методом лечения становится ларингэктомия

[11, 12]. В то же время развитие локального рецидива после проведенной ранее CO₂-лазерной резекции зачастую не является показанием к эскалации лечебного подхода и в большинстве случаев удается добиться адекватного локального контроля путем проведения повторных эндоскопических лазерных резекций. Ларингэктомия же остается опцией лечения пациентов, у которых после повторных CO₂-лазерных резекций или проведенной адьювантной лучевой терапии не удается добиться локального контроля. По данным разных авторов, эта когорта больных составляет от 3 до 6,8 % [10, 12–14].

Нужно помнить об осложнениях, которые могут быть ассоциированы с проведением лучевой терапии по радикальной программе, а также о развитии достаточно высокого количества радиоиндуцированных опухолей в зоне первичного облучения. Этот показатель, по данным разных авторов, может составлять 5 до 18 % [11, 12].

Цель исследования – оценить результаты эндоларингеальных лазерных резекций у больных первичным плоскоклеточным раком гортани cT1–T2.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 172 пациента (14 (8 %) женщин и 158 (92 %) мужчин) с первичным плоскоклеточным раком гортани cT1–T2, получавших лечение в отделении опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина в период с 2015 по 2025 г. Средний возраст больных составил 61,5 года. Всем пациентам на 1-м этапе была выполнена эндоларингеальная лазерная резекция гортани.

У 166 (97 %) больных было поражение складочно-го отдела гортани, у 6 (3 %) – вестибулярного отдела. Распространенность опухолевого процесса оценивалась как cT1a у 71 (41 %) пациента, cT1b – у 30 (18 %) и cT2 – у 71 (41 %) (рис. 1).

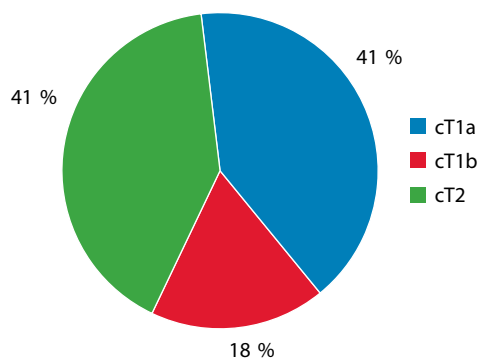


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от распространенности первичного опухолевого процесса

Fig. 1. Distribution of patients according to the extent of the primary tumor process

Также нами был проанализирован такой параметр, как распространение опухоли на переднюю комиссуру согласно классификации Русси [15]: у 18 % больных отмечалось тотальное поражение комиссуры (AC3), у 32 % – одностороннее поражение передней комиссуры (AC1–2) (рис. 2).

Объем хирургического вмешательства определялся распространенностью опухоли.

При cT1a у 98,6 % ($n = 70$) пациентов проведены резекции по III типу, 1 пациенту с поражением вестибулярного отдела гортани выполнена надскладочная лазерная резекция; при cT1b во всех случаях ($n = 31$) проведена резекция IV типа, при cT2 у 91,5 % ($n = 65$) пациентов – хордэктомия V типа, у 3 % ($n = 6$) больных с поражением вестибулярного отдела гортани – эндоларингеальная надскладочная резекция.

Результаты

Общая 2- и 5-летняя выживаемость составила 97,7 и 94,7 % соответственно (рис. 3).

Местный рецидив развился у 12 % ($n = 21$) больных. Безрецидивная 2- и 5-летняя выживаемость составила 95,9 и 92,4 % соответственно (рис. 4).

Выживаемость без локального рецидива в группе исследованных больных составила 93,5 % на уровне отслеживания 2 лет и 88,2 % на уровне 5 лет (рис. 5).

При анализе выживаемости без локального рецидива в зависимости от распространенности первичной опухоли были получены следующие результаты: 2-летняя выживаемость без локального рецидива у пациентов с опухолями cT1a, cT1b и cT2 составила 95,7; 87,1 и 94,1 %, 5-летняя – 90,0; 80,6 и 92,6 % соответственно (рис. 6). Таким образом, наилучший локальный контроль достигнут у пациентов с опухолями, поражающими переднюю комиссуру (cT1b); показатели в данной группе оказались хуже, чем у больных с опухолями cT2, когда происходит распространение опухоли на вестибулярный или подскладочный отдел гортани.

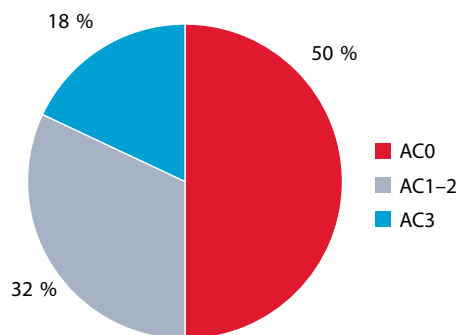


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от степени поражения передней комиссуры (согласно классификации Русси)

Fig. 2. Distribution of patients according to the degree of anterior commissure involvement (according to Rucci classification)

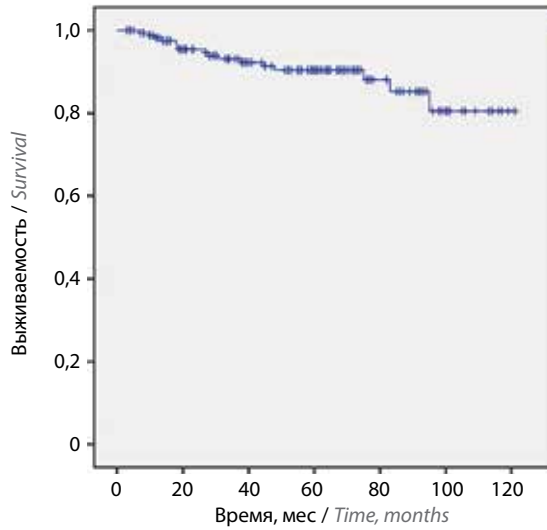


Рис. 3. Общая выживаемость (кривая Каплана–Майера)
Fig. 3. Overall survival (Kaplan–Meier curve)

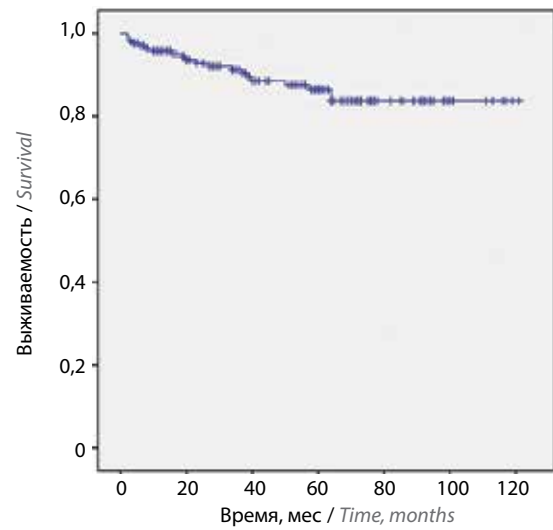


Рис. 5. Выживаемость без локального рецидива
Fig. 5. Local recurrence-free survival

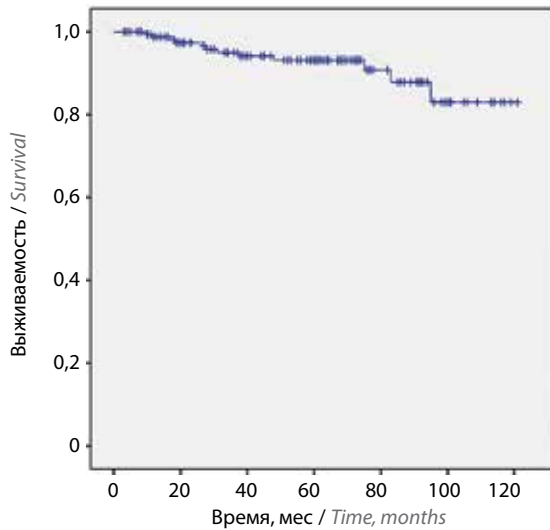


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость (кривая Каплана–Майера)
Fig. 4. Relapse-free survival of patients (Kaplan–Meier curve)

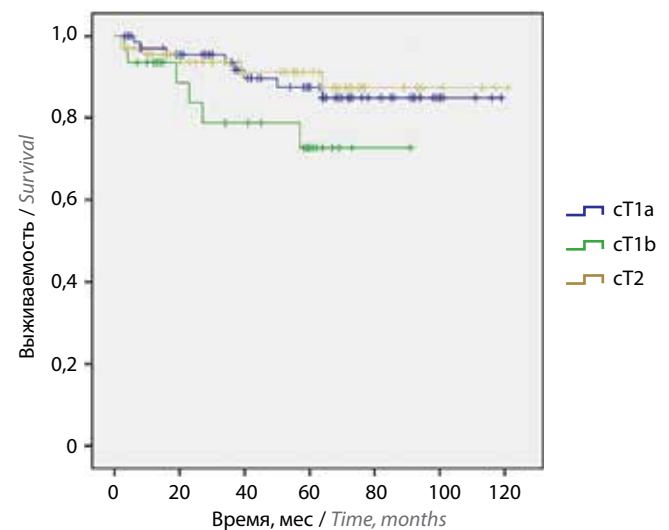


Рис. 6. Выживаемость без локального рецидива в зависимости от распространённости опухолевого процесса (кривые Каплана–Майера)
Fig. 6. Local recurrence-free survival depending on the extent of the tumor process (Kaplan–Meier curves)

По результатам планового гистологического исследования у 82 % ($n = 141$) больных достигнута радикальная резекция R0, у 10 % ($n = 17$) больных линия резекции проходила по опухолевому очагу (резекция R1), у 8 % ($n = 13$) имел место близкий край резекции (менее 1 мм от края резекции до опухолевого очага), либо же край резекции был коагулирован, что не позволяло патологоанатому достоверно высказаться о радикальности операции.

Анализ выживаемости без локального рецидива в зависимости от радикальности проведенного хирургического лечения показал, что при резекции R0, близком крае резекции и резекции R1 2-летняя выживаемость без локального рецидива составила 97,8; 83,5 и 62,5 % соответственно (рис. 7).

Нами был проведен анализ локализации местного рецидива: у 13 (62 %) больных отмечено поражение передней комиссуры, при этом из них лишь у 1 больного наблюдалось изолированное поражение только передней комиссуры; у 9 пациентов выявлено распространение опухоли на желудочек гортани и голосовую складку на стороне первичного поражения; у 2 – тотальное поражение всех отделов гортани с обеих сторон, и у 1 пациента опухоль распространялась на гортанный желудочек и голосовую складку на стороне, противоположной локализации первичной опухоли. У 6 (29 %) больных рецидивная опухоль локализовалась в проекции голосовой складки, на стороне первичного

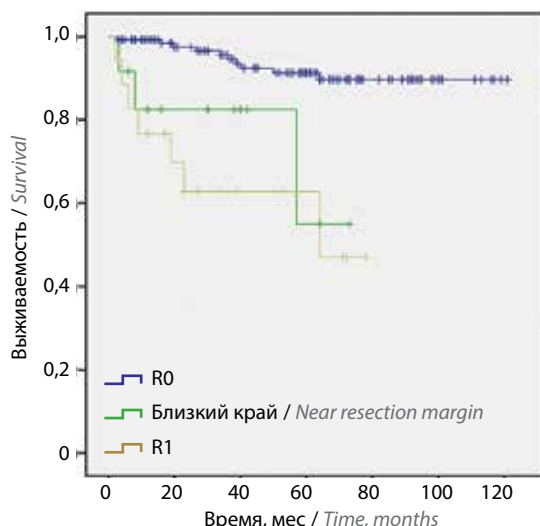


Рис. 7. Выживаемость без локального рецидива в зависимости от радикальности резекции (кривые Каплана–Мейера)

Fig. 7. Local recurrence-free survival depending on the radicality of resection (Kaplan–Meier curves)

поражения, в 2 (9,5 %) случаях рецидив развился после надскладочных резекций с поражением основания надгортанника и распространением на черпалонадгортан-

ную складку и медиальную стенку грушевидного синуса на стороне поражения.

При анализе дальнейшей тактики лечения при развитии рецидива заболевания в 33 % ($n = 7$) случаев удалось выполнить повторную CO_2 -лазерную резекцию, в 2 (9,5 %) случаях проведена открытая резекция. Консервативное химиолучевое лечение проведено в 23 % ($n = 5$) случаев, ларингэктомия – в 33 % ($n = 7$).

Среди всех включенных в исследование больных ларингэктомия была выполнена 4 % ($n = 7$) пациентов.

Заключение

По результатам проведенного исследования эндоларингеальные лазерные резекции позволяют достичь локального контроля более чем у 95 % больных. Лучшие функциональные и эстетические результаты, а также возможность выполнения повторного хирургического вмешательства в случае рецидива или положительного края резекции позволяют утверждать, что эндоларингеальные лазерные резекции являются методом выбора в лечении локализованного плоскоклеточного рака гортани. Лучевая терапия должна рассматриваться как альтернатива при невозможности или отказе пациента от хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global cancer observatory (World Health Organization). Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/14-larynx-fact-sheet.pdf> (date of access: 20.05.2025).
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
- Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: 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.).
- Kusampudi S., Konduru N. General introduction to head and neck cancer: etiology, symptoms, diagnosis, staging, prevention, and treatment. In: Early detection and treatment of head & neck cancers. Eds.: R. El Assal, D. Gaudilliere S.T. Connelly. Springer, Cham, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-69852-2_1
- Koroulakis A., Agarwal M. Laryngeal cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025 Jan. Updated 2024 May 7.
- National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology and End Results program (SEER). Cancer stat facts: laryngeal cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/larynx.html> (date of access: 20.05.2025).
- Sheahan P. Management of advanced laryngeal cancer. Rambam Maimonides Med J 2014;5(2):e0015. DOI: 10.5041/RMMJ.10149
- Kürten C.H.L., Zioga E., Gauler T. et al. Patterns of cervical lymph node metastasis in supraglottic laryngeal cancer and therapeutic implications of surgical staging of the neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2021;278(12):5021–7. DOI: 10.1007/s00405-021-06753-1
- Warner L., Chudasama J., Kelly C.G. et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014;14(12):CD002027. DOI: 10.1002/14651858.CD002027.pub2
- Mo H.L., Li J., Yang X. et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci 2017;32(2):461–7. DOI: 10.1007/s10103-016-2103-8
- Karatzanis A.D., Waldfahrer F., Psychogios G. et al. Effect of repeated laser microsurgical operations on laryngeal cancer prognosis. Head Neck 2010;32(7):921–8. DOI: 10.1002/hed.21272
- Franchin G., Minatel E., Gobitti C. et al. Radiotherapy for patients with early-stage glottic carcinoma: univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. Cancer 2003;98(4):765–72. DOI: 10.1002/cncr.11575
- Schrijvers M.L., van Riel E.L., Langendijk J.A. et al. Higher laryngeal preservation rate after CO_2 laser surgery compared with radiotherapy in T1a glottic laryngeal carcinoma. Head Neck 2009;31(6):759–64. DOI: 10.1002/hed.21027
- Canis M., Ihler F., Martin A. et al. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. Head Neck 2015;37(6):889–95. DOI: 10.1002/hed.23688
- Patel D., Taylor V., MacKay C. et al. Outcomes following transoral laser microsurgery for T1b and T2a glottic squamous cell carcinoma with and without anterior commissure involvement: a retrospective chart review. J Otolaryngol Head Neck Surg 2025;54:19160216251348424. DOI: 10.1177/19160216251348424
- Rucci L. Carcinoma of the anterior commissure of the larynx: II. Proposal of a new staging system. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105(5):391–6. DOI: 10.1177/000348949610500512

Вклад авторов

М.В. Болотин: проведение хирургических вмешательств, научное руководство, анализ полученных данных;
Р.И. Азизян: научное редактирование, анализ полученных данных;
Д.А. Сафаров: анализ литературы и публикаций по теме статьи, сбор клинического материала;
Д.А. Пешко: сбор клинического материала, написание текста статьи;
А.М. Мудунов: проведение хирургических вмешательств, научное редактирование, научное консультирование;
Д.В. Кулаков: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

M.V. Bolotin: performing surgical interventions, scientific supervision, analysis of obtained data;
R.I. Azizyan: scientific editing, analysis of obtained data;
D.A. Safarov: literature review and analysis of publications on the topic, clinical material collection;
D.A. Peshko: clinical material collection, article writing;
A.M. Mudunov: performing surgical interventions, scientific editing, scientific consulting;
D.V. Kulakov: review of the literature on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Болотин / M.V. Bolotin: <https://orcid.org/0000-0001-7534-6565>
Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>
Д.А. Сафаров / D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>
Д.А. Пешко / D.A. Peshko: <https://orcid.org/0000-0003-1611-4603>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
Д.В. Кулаков / D.V. Kulakov: <https://orcid.org/0000-0001-9968-0138>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-31-40>

Хирургическое лечение рака ротоглотки ранних стадий (T1–2N0–2bM0)

М.А. Кропотов¹, Е.Р. Оганян², С.Б. Алиева², В.З. Доброхотова³, К.А. Ганина⁴, Ф.М. Акбиева³

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

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

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴Онкологический центр № 1, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А

Контакты: Михаил Алексеевич Кропотов drkropotov@mail.ru

Введение. Рак ротоглотки на сегодняшний день представляет актуальную проблему современной онкологии, поскольку ежегодно отмечается рост заболеваемости. Чаще всего диагностируют опухоли, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Новообразования ротоглотки характеризуются агрессивным течением и высокой частотой регионарного метастазирования. Применяют 2 подхода к лечению этой патологии: хирургические вмешательства на первичном очаге в виде трансоральных (лазерная микрохирургия, робот-ассистированные вмешательства) или, реже, открытые операции с последующим наблюдением, лучевой/химиолучевой терапией по показаниям или химиолучевой терапией с хирургическим вмешательством в случае остаточной опухоли или локорегионарного рецидива. Оба подхода позволяют добиться высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости и различают специфическими осложнениями и функциональными результатами.

Цель исследования – оценить эффективность применения хирургического лечения в виде трансоральных оперативных вмешательств у пациентов с раком ротоглотки ранних стадий – T1–2N0–2bM0.

Материалы и методы. В исследование включены 120 больных плоскоклеточным раком ротоглотки T1–2N0–2bM0, которым выполнялось хирургическое лечение в виде трансоральных оперативных вмешательств.

Результаты. Хирургическое лечение позволило на основании данных морфологического анализа материала установить точную стадию опухолевого процесса, сформировать группу риска прогрессирования заболевания и составить план послеоперационной терапии, что повлияло на онкологические результаты.

Заключение. Хирургическое лечение рака ротоглотки может быть как самостоятельной опцией, так и применяться в комбинации с другими методами и позволяет достичь высоких онкологических, функциональных и эстетических результатов, а также спланировать адьювантную терапию.

Ключевые слова: рак ротоглотки, трансоральная лазерная резекция, робот-ассистированная резекция, химиолучевое лечение

Для цитирования: Кропотов М.А., Оганян Е.Р., Алиева С.Б. и др. Хирургическое лечение рака ротоглотки ранних стадий (T1–2N0–2bM0). Опухоли головы и шеи 2025;15(4):31–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-31-40>

Surgical treatment of early-stage oropharyngeal cancer (T1–2N0–2bM0)

M.A. Kropotov¹, E.R. Oganyan², S.B. Alieva², V.Z. Dobrokhotova³, K.A. Ganina⁴, F.M. Akbieva³

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;

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

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

⁴Oncological Center No. 1, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoye Shosse, Moscow 117152, Russia

Contacts: Mikhail Alekseevich Kropotov drkropotov@mail.ru

Introduction. Currently, oropharyngeal cancer is an important problem in oncology due to yearly morbidity growth. Most commonly, human papilloma virus-associated tumors are diagnosed. Tumors of the oropharynx are characterized by aggressive progression and high rate of regional metastases. The main 2 approaches to treatment of this pathology are surgical interventions on the primary lesion in the form of transoral interventions (laser microsurgery, robot-assisted interventions) or, less frequently, open surgeries, with subsequent observation, radiation/chemoradiation therapy per indications or chemoradiation therapy with surgical intervention in cases of residual tumor or locoregional recurrence. Both approaches allow to achieve high overall and recurrence-free survival but differ in complications and functional results.

Aim. To evaluate efficacy of surgical treatment in the form of transoral surgical interventions in patients with early stage T1–2N0–2bM0 oropharyngeal cancer.

Materials and methods. The study included 120 patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx T1–2N0–2bM0 who underwent surgical treatment in the form of transoral surgical interventions.

Results. Surgical treatment allowed to determine the exact stage of tumor process, form a group with high risk of disease progression, and formulate a plan of postoperative therapy which affected oncological outcomes.

Conclusion. Surgical treatment of oropharyngeal cancer can serve as an independent option or be used in combination with other techniques and allows to achieve good oncological, functional and esthetic results, as well as to plan adjuvant therapy.

Keywords: oropharyngeal cancer, transoral laser resection, robot-assisted resection, chemoradiation treatment

For citation: Kropotov M.A., Oganyan E.R., Alieva S.B. et al. Surgical treatment of early-stage oropharyngeal cancer (T1–2N0–2bM0). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):31–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-31-40>

Введение

Ротоглотка является одной из наиболее частых локализаций плоскоклеточного рака органов головы и шеи. В 2020 г. в мире зарегистрировано 92 887 случаев рака ротоглотки (РРГ), в России в 2023 г. — 3018 случаев (2385 мужчин, 633 женщины) на 100 тыс. населения. Общая смертность от данного заболевания в нашей стране за 2020 г. составила 1953 случая [1]. Наиболее частыми анатомическими зонами поражения являются небные и язычная миндалины. К этиологическим факторам РРГ относят курение, употребление крепкого алкоголя и носительство вируса папилломы человека (ВПЧ) (преимущественно 16-го и 18-го подтипов).

В течение последних десятилетий во всем мире отмечается заметное снижение заболеваемости плоскоклеточным раком головы и шеи, вызванным употреблением алкоголя и табака, однако заболеваемость РРГ неуклонно увеличивается, что в значительной степени связано со стремительным ростом инфицированности ВПЧ. Отмечаются уменьшение среднего возраста пациентов с данной патологией и преобладание больных мужского пола [2, 3]. С 2017 г. в соответствии с международной классификацией Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го пересмотра при стадировании РРГ учитывают ВПЧ-статус опухоли, который выявляют в ходе иммуногистохимического исследования биопсийного материала, признанного на сегодняшний день наиболее валидным в определении ВПЧ 16-го типа в опухоли [4, 5]. Согласно результатам многих исследований РРГ следует стратифицировать на p16-положительный и p16-отрицательный варианты в связи со значимыми

различиями этих биологических типов данного вида злокачественных новообразований (малосимптомное течение заболевания при первичной опухоли с частой кистозной дегенерацией метастатически измененных регионарных лимфатических узлов (ЛУ), более высокая морфологическая дифференцировка плоскоклеточного рака, большая чувствительность к химиолучевой терапии (ХЛТ), более высокие показатели выживаемости без прогрессирования при вирус-ассоциированном раке) [6–8]. Клиническое течение РРГ имеет преимущественно локорегионарный характер с высокой частотой реализованных метастазов в шейных ЛУ — 70 % случаев на момент установления первичного диагноза. Интересными представляются также особенности отдаленного метастазирования. Так, при ВПЧ-неассоциированных опухолях отдаленные метастазы чаще всего определяются в легких, костях и печени и, как правило, считаются неизлечимыми. При ВПЧ-ассоциированных новообразованиях данные метастазы развиваются позже, могут быть реализованы во многих нетипичных органах и, как правило, поддаются лечению [9].

В последнее десятилетие активно обсуждается возможность деинтенсификации лечения больных с p16-положительным РРГ, предполагающей снижение суммарной очаговой дозы лучевой терапии (ЛТ), дэскалацию или полную отмену радиомодификации химиопрепаратами во время ЛТ, а также использование малоинвазивной трансоральной лазерной хирургии без последующего адьювантного лечения, особенно у пациентов с опухолевым процессом ранних стадий

[10–13]. По данным ряда исследований, при РРГ ранних стадий (T1–2, N0–1) сравнимые онкологические результаты демонстрирует как ЛТ в монорежиме, так и хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией и последующей ХЛТ по показаниям [14–17].

Так, в ходе рандомизированного исследования II фазы ORATOR оценивались функциональный статус по глотанию и качество жизни больных с РРГ ранних стадий (сT1–2, N0–2), которым проведена ЛИ или ХЛТ, а также больных, которым первично выполнена трансоральная резекция с лимфодиссекцией с последующей адьювантной ЛТ или без нее. По результатам исследования общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость в группах не различалась. Качество жизни пациентов, согласно данным опросников, было одинаковым. Однако спектр осложнений в группах был различен и зависел от особенностей применяемого метода лечения (ототоксичность, нейтропения в группе ЛТ, тризм и кровотечения в группе хирургического лечения) [18].

Результаты еще одного ретроспективного исследования показали высокую эффективность использования только хирургического лечения у пациентов с опухолью T1–T2, N0–N1 (в группах низкого и промежуточного рисков). Проанализированы данные 2463 больных, которые были разделены на группы в зависимости от полученного лечения (только хирургическое вмешательство, хирургическое вмешательство с адьювантной ЛТ и хирургическое вмешательство с конкурентной ХЛТ) и на подгруппы низкого (поражение 0–1 ЛУ, без экстракапсулярной и лимфоваскулярной инвазии), промежуточного (поражение 2–4 ЛУ в сочетании с экстракапсулярной или лимфоваскулярной инвазией) и высокого (поражение ≥ 5 ЛУ – pN2) рисков. Четырехлетняя ОВ в подгруппе низкого риска после операции, операции в сочетании с ЛТ и операции в сочетании с ХЛТ составила 93; 95,5 и 93 % соответственно, в группе промежуточного риска – 92,2; 93,3 и 93,2 % соответственно [19].

Также в настоящее время проводится много исследований, посвященных анализу онкологических и функциональных результатов лечения с применением трансоральной хирургии и различных вариантов ХЛТ.

В исследовании G. Messariello и соавт. представлены данные ретроспективного сравнения онкологических результатов у 129 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, получавших лечение в 2008–2018 гг. Больные были разделены на 2 группы: трансорального робот-ассистированного хирургического вмешательства (с адьювантной терапией или без нее) ($n = 60$) и радикальной ХЛТ ($n = 69$). Пациенты, которым после операции проводили адьювантную терапию, получали более низкие дозы цисплатина и ЛТ, чем пациенты

группы ХЛТ ($p < 0,01$). Значимых различий в 5-летней и безрецидивной выживаемости между группами выявлено не было. Однако 5-летняя ОВ при опухолях, связанных с ВПЧ, оказалась выше, при этом ВПЧ-статус не влиял на частоту развития местных и регионарных рецидивов. Уровень зависимости от зондового питания был низким в обеих группах (1,7 % в группе трансорального хирургического вмешательства против 4,8 % в группе ХЛТ). Результаты данного исследования доказывают безопасность и допустимость робот-ассистированных операций [20].

Таким образом, вопрос о выборе тактики лечения пациентов с плоскоклеточным РРГ на сегодняшний день остается открытым. Лучшие ответ на лечение и отдаленные результаты при ВПЧ-ассоциированном РРГ заставляют искать новые схемы лечения. Одним из основных стимулов к этому являются поздние побочные эффекты лечения (ксеростомия, дисфагия), которые значительно снижают качество жизни. Однако не вызывает сомнения то, что решение должно приниматься мультидисциплинарной командой специалистов. Также пациенту необходимо непредвзято представить все возможные терапевтические варианты, проинформировать его об ожидаемых результатах и о токсичности предлагаемого лечения. При выборе тактики лечения важно учитывать все факторы риска, имеющиеся у пациента (распространенность первичной опухоли, количество и объем пораженных ЛУ, наличие в анамнезе курения, общий соматический статус).

Цель исследования – оценить эффективность применения хирургического лечения в виде трансоральных оперативных вмешательств у пациентов с РРГ ранних стадий – T1–2N0–2bM0.

Материалы и методы

В исследование включены больные плоскоклеточным РРГ T1–2N0–2bM0, которым с 2014 по 2022 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина выполнялось хирургическое лечение в виде трансоральных оперативных вмешательств. Данный временной интервал был выбран неслучайно, поскольку именно с 2014 г. начали проводиться операции подобного вида.

Первоначально в исследование вошли 138 больных, которым по поводу опухолей ротоглотки выполнялись трансоральные хирургические вмешательства. В дальнейшем из него были исключены 7 пациентов в связи с диагностированием у них метастатических опухолей других локализаций и 11 – в связи с тем, что при морфологическом анализе удаленной опухоли выявлен непластический рак (меланома, аденокистозный рак и др.). Таким образом, дальнейшему анализу подверглись истории болезни 120 больных, но проследить их судьбу и оценить показатели выживаемости оказалось возможным только в 112 случаях.

Таблица 1. Распространенность рака ротоглотки у пациентов, включенных в исследование, n**Table 1.** Advancement of oropharyngeal cancer in patients included in the study, n

T-стадия T-stage	N-стадия N-stage	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Всего Total
T1		23	21	10	9	—	7	70
T2		16	13	6	4	3	1	43
T3		1	—	1	—	—	—	2
T4a		—	1	1	3	—	—	5
<i>Всего</i> <i>Total</i>		40	35	18	16	3	8	120

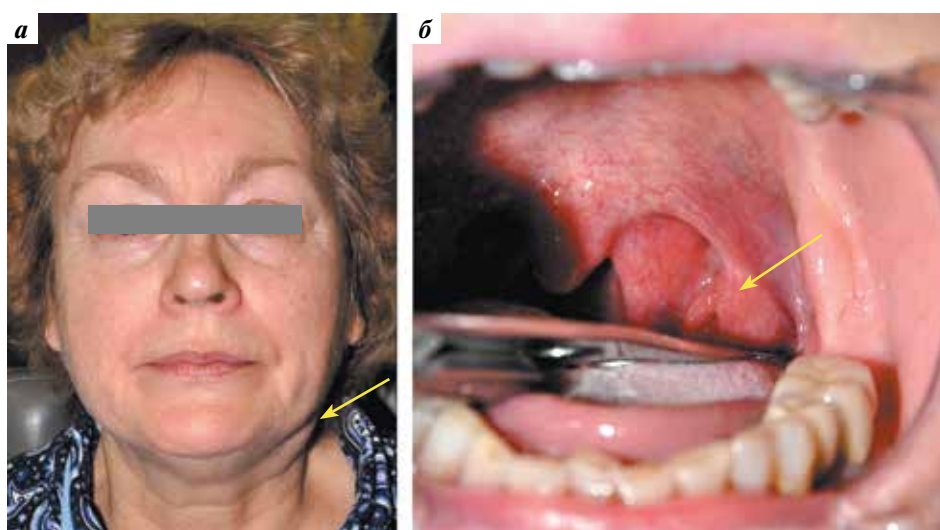


Рис. 1. Состояние пациентки Т., 60 лет, с p16-отрицательным раком ротоглотки cT1N2bM0 до лечения: а – внешний вид больной (стрелкой указана деформация боковой поверхности шеи слева вследствие расположения метастатического лимфатического узла); б – орофарингоскопия (стрелкой указано увеличение левой миндалины вследствие опухолевого поражения)

Fig. 1. Condition of patient T., 60 years, with p16-negative oropharyngeal cancer cT1N2bM0 prior to treatment: a – appearance of the patient (arrow points at deformation of the lateral surface of the neck due to metastatic lymph node); б – oropharyngoscopy (arrow points at an enlarged left tonsil due to tumor)

В исследование вошли 69 (57,6 %) мужчин и 51 (42,4 %) женщина. Средний возраст больных составил 53,4 года. У подавляющего числа пациентов опухоль локализовалась в области нёбной миндалины (89 (74,2 %) случаев), что соответствует данным литературы. Корень языка и мягкое нёбо поражались с одинаковой частотой – по 15 (12,4 %) случаев. У 1 (0,8 %) пациента наблюдалось поражение задней стенки ротоглотки. В большинстве случаев хирургическое вмешательство по поводу РРГ осуществлялось при локализованных формах заболевания. В 70 (58,6 %) случаях распространенность опухоли соответствовала символу T1 по классификации TNM, в 43 (36,2 %) – символу T2. Местно-распространенный опухолевый процесс (T3–T4a) диагностирован только у 7 (5,9 %) пациентов. Поражение регионарных ЛУ отмечено у 80 (66,7 %) больных, в большинстве случаев – в виде

поражения 1 ЛУ на гомолатеральной стороне (N1–N2a) (в 53 (66,3 %) из 80 случаев) (табл. 1).

Вариант РРГ мы определяли иммуногистохимическим методом – выявляли белок p16 в биопсийном материале. У 53 (44,1 %) пациентов диагностирован ВПЧ-ассоциированный РРГ, у 25 (20,3 %) – ВПЧ-неассоциированный РРГ. Таким образом, в нашем исследовании РРГ, вызванный ВПЧ, наблюдался более чем в 2 раза чаще. У 42 (35,6 %) пациентов иммуногистохимическое исследование на ВПЧ не проводили в связи с тем, что на начальном этапе оно не выполнялось.

Результаты

Хирургическое лечение включало трансоральные лазерные микрохирургические вмешательства (110 (91,7 %) случаев) (рис. 1–4), робот-ассистированные оперативные вмешательства при локализации опухоли

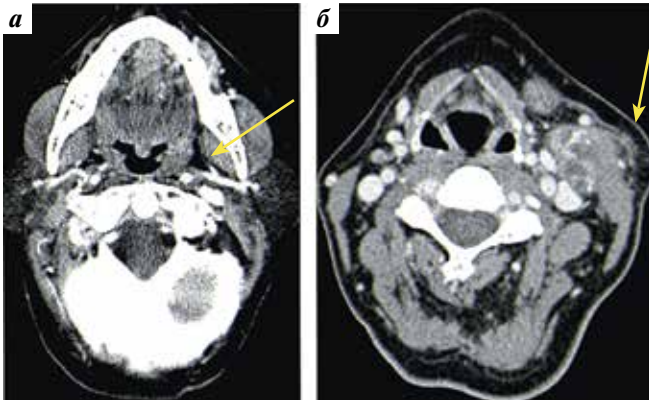


Рис. 2. Компьютерная томография с контрастированием пациентки Т. с p16-отрицательным раком ротоглотки cT1N2bM0: а – увеличение размеров левой нёбной миндалины (указано стрелкой); б – метастатически изменённый лимфатический узел на шее слева (уровень IIb) (указано стрелкой)

Fig. 2. Computed tomography of patient T. with p16-negative oropharyngeal cancer cT1N2bM0: a – enlarged left palatine tonsil (arrow); б – metastatically altered lymph node in the neck on the left (IIb level) (arrow)

в области корня языка (6 (5 %) случаев) (рис. 5–9) и открытые оперативные вмешательства (4 (3,3 %) случая).

У всех пациентов одновременно с операцией на первичном очаге выполнена модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция с удалением клетчатки I–IV уровней, в 9 (7,5 %) случаях вследствие распространенности метастатического процесса проведена двусторонняя шейная лимфодиссекция.

Трансоральная лазерная микрохирургия и робот-ассистированные операции в связи с особенностями воздействия на окружающие ткани в процессе выпол-

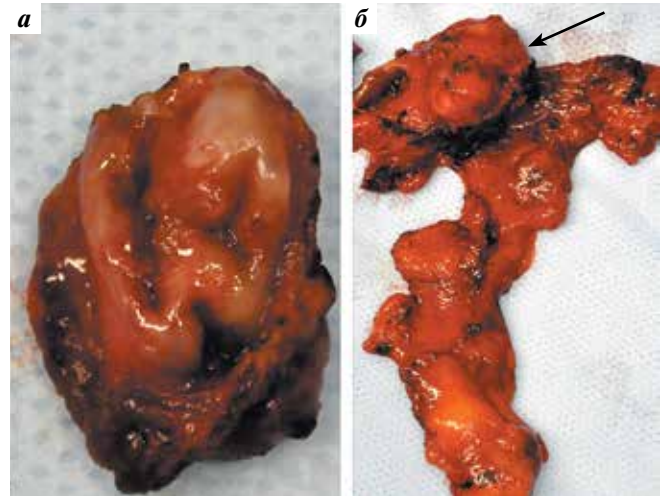


Рис. 3. Макропрепарат: а – удаленная единым блоком в пределах здоровых тканей левая нёбная миндалина с опухолью; б – удаленная клетчатка шеи слева с метастатически изменённым лимфатическим узлом IIb уровня (указан стрелкой)

Fig. 3. Gross specimen: a – left tonsil with tumor resected en bloc within healthy tissues; б – resected cellular tissue of the neck on the left with metastatically altered lymph node of the IIb level (arrow)

нения резекции не предполагают одномоментной реконструкции дефекта, и заживление раны происходит вторичным натяжением с полной эпителизацией раневой поверхности примерно в течение 30 дней (114 (95 %) случаев) (см. рис. 4, б, 9, б). В связи с этим в раннем послеоперационном периоде больным установлен назогастральный зонд для питания на срок от 5 до 7 дней. Плановая трахеостомия проведена 8 (6,7 %) больным

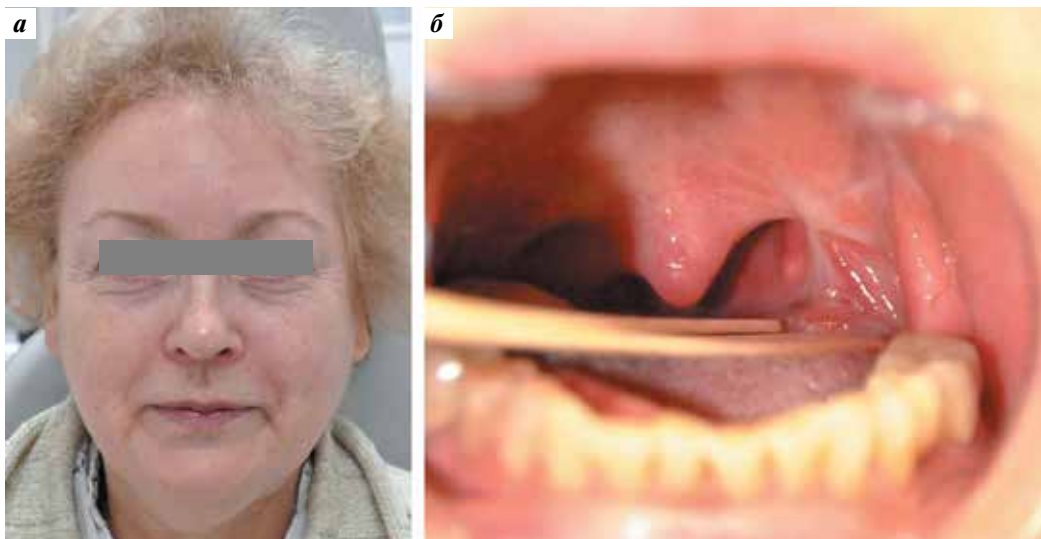


Рис. 4. Состояние пациентки Т., 60 лет, через 12 мес после хирургического лечения в объеме трансоральной тонзиллэктомии и модифицированной радикальной шейной лимфодиссекции: а – внешний вид пациентки; б – орофарингоскопия, рубцовая деформация левой боковой стенки ротоглотки

Fig. 4. Condition of patient T., 60 years, 12 months after surgical treatment in the form of transoral tonsillectomy and modified radical cervical lymph node dissection: а – appearance of the patient; б – oropharyngoscopy, cicatricial deformity of the left lateral wall of the oropharynx

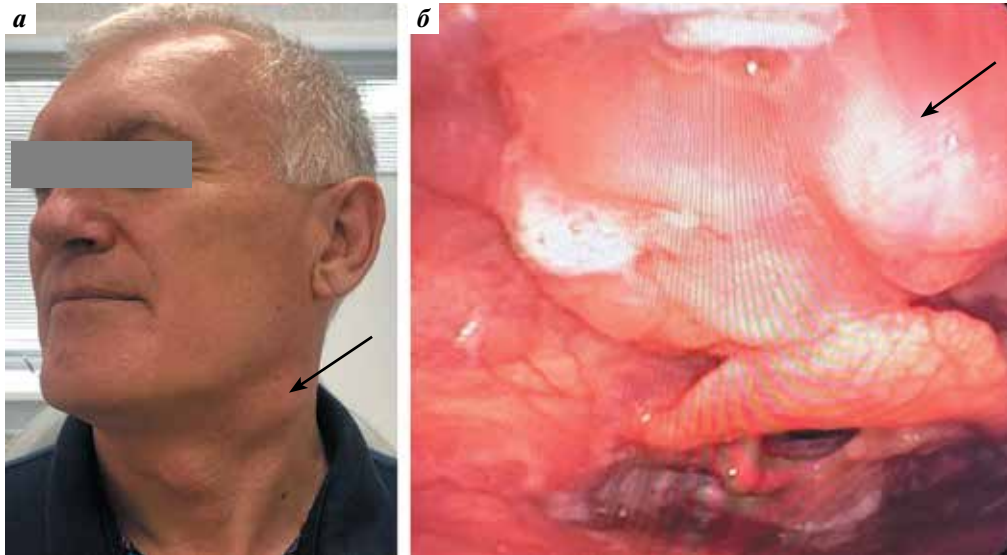


Рис. 5. Состояние пациента Ч., 65 лет, с раком ротоглотки cT1N2bM0 до лечения: а – внешний вид пациента (стрелкой указана деформация боковой поверхности шеи слева вследствие увеличенного лимфатического узла шеи в верхней трети шеи слева); б – фиброларингоскопия (стрелкой указана опухоль смешанной формы роста в области левой половины корня языка)

Fig. 5. Condition of patient Ch., 65 years, with oropharyngeal cancer cT1N2bM0 prior to treatment: a – appearance of the patient (arrow points at deformation of the lateral surface of the neck on the left due to an enlarged lymph node in the upper third of the neck on the left); б – fiberoptic laryngoscopy (arrow points at a mixed growth tumor in the left half of the tongue root)

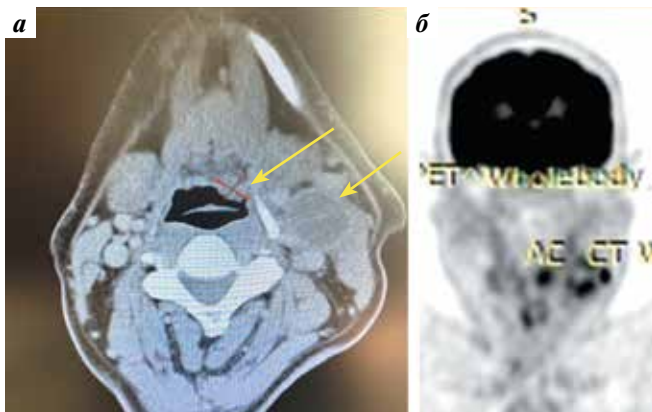


Рис. 6. Результаты инструментальной диагностики пациента Ч., 65 лет, с раком ротоглотки cT1N2bM0: а – компьютерная томография (КТ) области головы и шеи с контрастированием (стрелками указаны опухолевое образование размером до 1,5 см в области левой половины корня языка, накапливающее контрастное вещество, и измененный лимфатический узел с кистозной трансформацией с накоплением контрастного вещества по капсуле метастаза на IIb уровне шеи слева); б – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ. Определяется накопление радиофармпрепарата в областях корня языка (стандартизированный уровень захвата (SUV) = 7,1) и лимфатических узлов шеи слева (SUV = 4,5)

Fig. 6. Results of instrumental diagnosis of patient Ch., 65 years, with oropharyngeal cancer cT1N2bM0: a – contrast-enhanced computed tomography (CT) of the head and neck (arrows point at a tumor lesion, size 1.5 cm, near the left half of the tongue root accumulating contrast agent and altered lymph node with cystic transformation and contrast agent accumulation along the metastasis capsule at the IIb neck level on the left); б – positron emission tomography/CT. Radiopharmaceutical agent is accumulated in the tongue root (standardized uptake value (SUV) = 7.1) and cervical lymph nodes on the left (SUV = 4.5)



Рис. 7. Этап операции. После установки роторасширителя типа Dingman рабочие части робота da Vinci подведены в область ротоглотки для выполнения резекции корня языка

Fig. 7. Surgery stage. After installation of Dingman mouth gag retractor, working parts of the da Vinci robot are placed at the oropharynx for resection of the tongue root

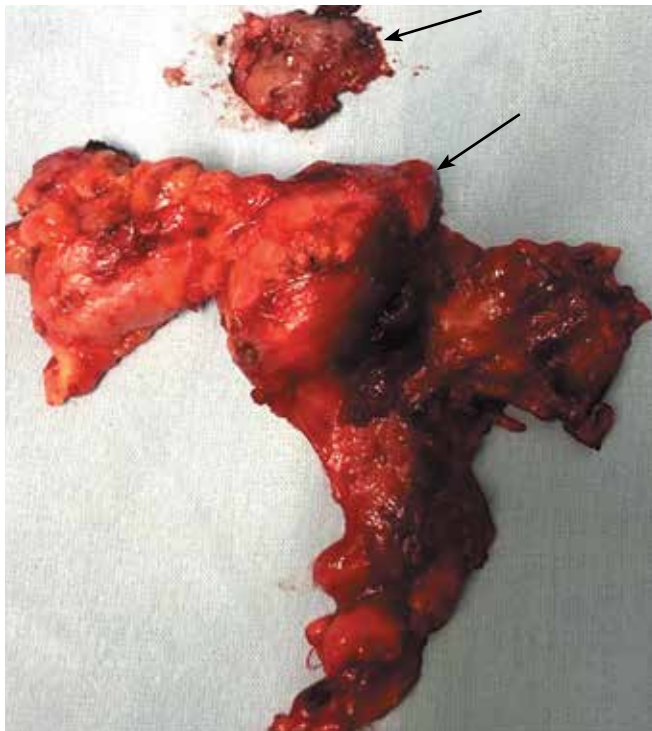


Рис. 8. Макропрепарат. Стрелками указаны удаленная единым блоком клетчатка шеи слева с метастатически измененными лимфатическими узлами и фрагмент корня языка с опухолью

Fig. 8. Gross specimen. Arrows point at en bloc resected cellular tissue of the neck on the left and a part of the tongue with tumor

для профилактики нарушения дыхания при значительном объеме резекции мягких тканей ротоглотки. Только в 6 (5 %) случаях в связи с большим объемом выполненной резекции и в качестве профилактики развития осложнений осуществлялась одномоментная реконструкция дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом (4 случая) или реваскуляризированным лучевым аутотрансплантатом (2 случая). Осложнения в послеоперационном периоде – некроз кожи шеи на стороне лимфодиссекции и диффузное кровотечение из раны ротоглотки – возникли у 2 пациентов. В обоих случаях они купированы консервативными мероприятиями.

Хотелось бы подчеркнуть, что выполнение хирургического вмешательства на 1-м этапе лечения позволяет на основании морфологического анализа материала установить точную стадию опухолевого процесса и в связи с этим выделить группу риска прогрессирования заболевания, а также при необходимости определить точный план послеоперационного лечения. При морфологическом исследовании материала из ротоглотки в 11 (9,2 %) случаях выявлен положительный край резекции (R+), в 3 (2,5 %) – близкий край резекции (от 0,1 до 0,3 мм). В ходе анализа статуса ЛУ шеи в удаленной клетчатке их метастатическое поражение отмечено в 81 (67,5 %) случае, причем поражение ≥ 2 ЛУ – в 43 (35,8 %), двустороннее поражение – в 7 (5,8 %), экстранодальное распространение опухоли за капсулу

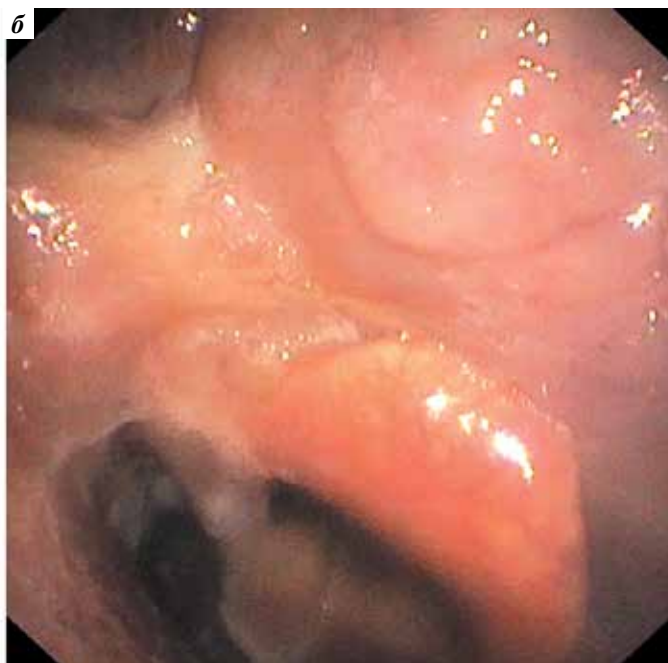


Рис. 9. Состояние пациента Ч., 65 лет, через 10 мес после хирургического лечения в объеме робот-ассистированной резекции корня языка, модифицированной радикальной шейной лимфодиссекции: а – внешний вид больного; б – орофарингоскопия. Рубцовая деформация левой половины корня языка

Fig. 9. Condition of patient Ch., 65 years, 10 months after surgical intervention in the form of robot-assisted resection of the tongue root, modified radical cervical lymph node dissection: а – appearance of the patient; б – oropharyngoscopy. Cicatricial deformity of the left part of the tongue root

ЛУ – в 2 (1,7 %). Эти данные еще раз подчеркивают высокий риск развития регионарного метастазирования РРГ.

На основании клинических данных о распространенности опухолевого процесса и результатах морфологического исследования 95 (79,2 %) пациентам проведено адъювантное лечение (28 (23,3 %) – ЛТ, 67 (55,8 %) – ХЛТ). Таким образом, только в 25 (20,8 %) случаях хирургическое вмешательство было единственным методом лечения.

Оценку безрецидивной выживаемости проводили у 112 пациентов, о жизненном статусе которых была получена информация. На основании этого выявлено, что в сроки от 1 года до 4 лет умерли от прогрессирования заболевания 13 (11,6 %) пациентов (от локорегионарного прогрессирования – 7 (6,3 %), отдаленного метастазирования – 6 (5,3 %)), от сопутствующей

патологии – 1. Мы проанализировали влияние различных факторов на прогноз заболевания и выявили, что ассоциация с ВПЧ значимо не влияет на БРВ – 92 % при ВПЧ-положительных опухолях и 91,4 % при ВПЧ-отрицательных опухолях ($p = 0,2$). При первичных опухолях T1 показатели БРВ оказались несколько выше (92,5 %), чем при опухолях T2 (81,8 %), но различия были статистически незначимыми ($p = 0,2$). В то же время выявлены значимые различия в БРВ пациентов со статусом регионарных ЛУ N0 (93,8 %) и N+ (84,4 %) ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о том, что регионарное метастазирование является показателем агрессивности опухолевого процесса и влияет на прогноз заболевания (рис. 10).

Интересно, что локализация первичной опухоли в ротоглотке не влияла на прогноз: при поражении небной миндалины ОВ составила 92,4 %, при локализации

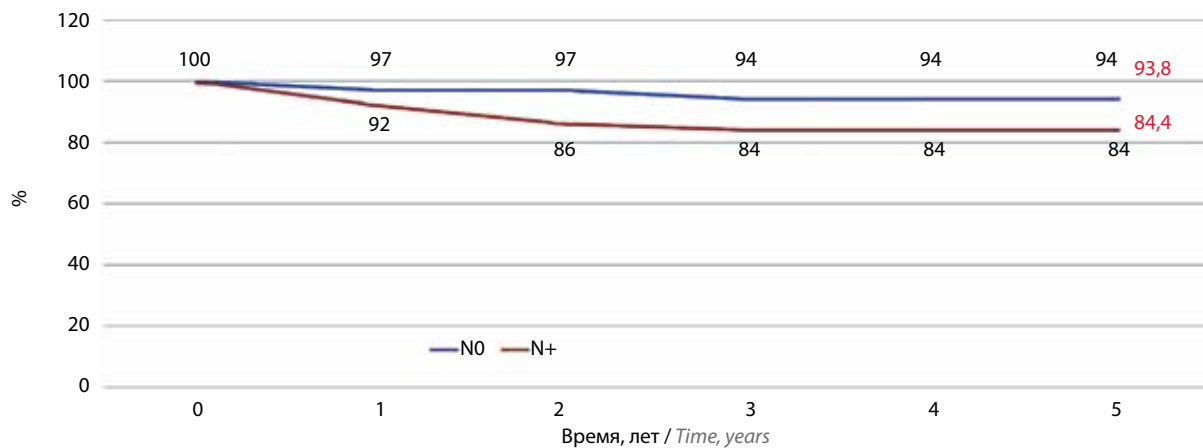


Рис. 10. Влияние статуса регионарных лимфатических узлов на общую выживаемость общую при раке ротоглотки

Fig. 10. Effect of regional lymph node status on overall survival in oropharyngeal cancer

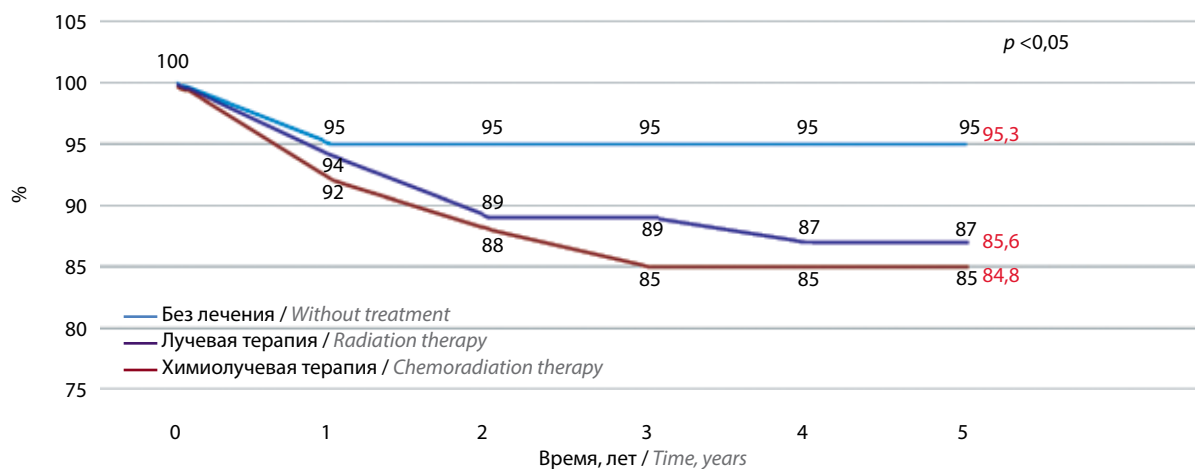


Рис. 11. Влияние вида адъювантного лечения на общую выживаемость пациентов с раком ротоглотки

Fig. 11. Effect of the type of adjuvant treatment on overall survival of patients with oropharyngeal cancer

новообразования в корне языка – 88 %, при локализации опухоли в мягком нёбе – 72,7 % ($p = 0,4$). По данным литературы, важным прогностическим фактором является достижение чистого края резекции (R0), однако результаты нашего исследования этого не подтвердили: при R0 резекции ОВ достигла 87,4 %, при R+ – 85,6 % ($p = 0,2$). Это можно объяснить тем, что при положительном крае резекции все больные получали адьювантную ХЛТ.

Также нам хотелось обратить внимание на влияние адьювантного лечения на прогноз заболевания. Кажется парадоксальным, что у пациентов, которым проведена адьювантная ЛТ или ХЛТ, БРВ была статистически значимо ниже – 85,6 и 84,8 % соответственно по сравнению с пациентами, которым выполняли только хирургическое вмешательство, – 95,3 % ($p < 0,05$). Это можно объяснить

тем, что в группе только хирургического лечения отсутствовали клинические или морфологические неблагоприятные факторы прогноза (рис. 11).

Заключение

Хирургическое лечение РРГ в объеме трансоральных лазерных и робот-ассистированных оперативных вмешательств в самостоятельном режиме или как этап комплексного лечения позволяет достичь высоких онкологических, функциональных и эстетических результатов, а морфологическое исследование операционного материала дает возможность точно определить стадию опухолевого процесса и спланировать адьювантную терапию. Метастатическое поражение регионарных ЛУ и необходимость проведения адьювантной ХЛТ являются факторами, значимо ухудшающими прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. Москва, 254 с.
The state of oncological care for the Russian population in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 254 p. (In Russ.).
2. Lechner M., Liu J., Masterson L., Fenton T.R. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(5):306–27. DOI: 10.1038/s41571-022-00603-7
3. Guo T., Eisele D.W., Fakhry C. The potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination on oropharyngeal cancer. *Cancer* 2016;122(15):2313–23. DOI: 10.1002/cncr.29992
4. Singhi A.D., Westra W.H. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer* 2010;116(9):2166–73. DOI: 10.1002/cncr.25033
5. Cantley R.L., Gabrielli E., Montebelli F. et al. Ancillary studies in determining human papillomavirus status of squamous cell carcinoma of the oropharynx: a review. *Patholog Res Int* 2011;2011:138469. DOI: 10.4061/2011/138469
6. Kaczmar J.M., Tan K.S., Heitjan D.F. et al. HPV-related oropharyngeal cancer: Risk factors for treatment failure in patients managed with primary transoral robotic surgery. *Head Neck* 2016;38(1):59–65. DOI: 10.1002/hed.23850
7. Dahlstrom K.R., Garden A.S., William W.N. et al. Proposed staging system for patients with HPV-related oropharyngeal cancer based on nasopharyngeal cancer N categories. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1848–54. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.6448
8. Gillison M.L. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer stage. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1833–5. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6081
9. Huang S.H., Perez-Ordonez B., Weinreb I. et al. Natural course of distant metastases following radiotherapy or chemoradiotherapy in HPV-related oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2013;49(1):79–85. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.07.015
10. Psyrris A., Rampias T., Vermorken J.B. The current and future impact of human papillomavirus on treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014;25(11):2101–15. DOI: 10.1093/annonc/mdl265
11. Mehanna H., Rischin D., Wong S.J. et al. De-escalation after DE-ESCALATE and RTOG 1016: a Head and Neck Cancer InterGroup framework for future de-escalation studies. *J Clin Oncol* 2020;38(22):2552–7. DOI: 10.1200/JCO.20.00056
12. Kofler B., Laban S., Busch C.J. et al. New treatment strategies for HPV-positive head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(7):1861–7. DOI: 10.1007/s00405-013-2603-0
13. Quon H., Forastiere A.A. Controversies in treatment deintensification of human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinomas: should we, how should we, and for whom? *J Clin Oncol* 2013;31(5):520–2. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.7746
14. Adelstein D.J., Ridge J.A., Brizel D.M. Transoral resection of pharyngeal cancer: summary of a National Cancer Institute Head and Neck Cancer Steering Committee Clinical Trials Planning Meeting, November 6–7, 2011, Arlington, Virginia. *Head Neck* 2012;34(12):1681–703. DOI: 10.1002/hed.23136
15. Li R.J., Richmon J.D. Transoral endoscopic surgery: new surgical techniques for oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(4):823–44. DOI: 10.1016/j.otc.2012.04.006
16. Hinni M.L., Zarka M.A., Hoxworth J.M. Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2013;123(5):1190–8. DOI: 10.1002/lary.23900
17. Cracchiolo J.R., Baxi S.S., Morris L.G. et al. Increase in primary surgical treatment of T1 and T2 oropharyngeal squamous cell carcinoma and rates of adverse pathologic features: National Cancer Data Base. *Cancer* 2016;122(10):1523–32. DOI: 10.1002/cncr.29938
18. Nichols A.C., Theurer J., Prisman E. et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal

- squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1349–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30410-3
19. Cramer J.D., Ferris R.L., Kim S., Duvvuri U. Primary surgery for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: survival outcomes with or without adjuvant treatment. *Oral Oncol* 2018;87:170–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.10.039
20. Meccariello G., Bianchi G., Calpona S. et al. Trans oral robotic surgery versus definitive chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer: 10-year institutional experience. *Oral Oncol* 2020;110:104889. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104889

Вклад авторов

М.А. Кропотов: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.Р. Оганян, С.Б. Алиева, Ф.М. Акбиева: анализ полученных данных;
В.З. Доброхотова: статистическая обработка данных, научное редактирование, научное консультирование;
К.А. Ганина: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

M.A. Kropotov: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;
E.R. Oganyan, S.B. Alieva, F.M. Akbieva: analysis of the data obtained;
V.Z. Dobrokhotova: statistical data processing, scientific editing, scientific consulting;
K.A. Ganina: literature review on the topic of the article, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>
Е.Р. Оганян / E.R. Oganyan: <https://orcid.org/0000-0001-6287-4836>
С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>
К.А. Ганина / K.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>
Ф.М. Акбиева / F.M. Akbieva: <https://orcid.org/0009-0008-2085-7518>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

All patients signed an informed consent to participate in the study and the publication of their data.

Статья поступила: 25.09.2025. **Принята к публикации:** 30.10.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 25.09.2025. **Accepted for publication:** 30.10.2025. **Published online:** 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-41-51>

Камрелизумаб – первый поливалентный PD-1-ингибитор в Российской Федерации

Е.Н. Имянитов¹, С.А. Суладзе², Ю.О. Пешкова², А.А. Тихонов², Д.А. Булетов²

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

²ООО «НПО Петровакс Фарм»; Россия, 123112 Москва, Пресненская наб., 12, башня «Федерация Восток»

Контакты: Дмитрий Андреевич Булетов buletovda@petrovax.ru

Введение. Камрелизумаб – моноклональное антитело против рецептора программируемой клеточной гибели (PD-1), демонстрирующее высокую эффективность при различных солидных опухолях. Результаты исследований показывают, что этот препарат способен связываться не только с PD-1, но и с лигандом ULBP2, участвующим в активации NK- (естественных киллеров) и CD8⁺-Т-клеток.

Цель исследования – экспериментальное подтверждение специфического связывания камрелизумаба с ULBP2 (в отличие от референсных анти-PD-1-антител, таких как пембролизумаб, ниволумаб и пролголимаб), сравнительный анализ профилей их связывания, а также оценка иммунологических эффектов данного биспецифического взаимодействия камрелизумаба с PD-1 и ULBP2 в контексте противоопухолевого иммунного ответа.

Материалы и методы. Способность 4 анти-PD-1-антител (камрелизумаба, пембролизумаба, ниволумаба и пролголимаба) связываться с ULBP2 исследовали методами поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Из всех протестированных антител только камрелизумаб продемонстрировал специфическое связывание с ULBP2 (K_D (равновесная константа диссоциации (или сродства) = $2,79 \times 10^{-7}$ М)). Это взаимодействие было подтверждено 2 независимыми методами.

Заключение. Камрелизумаб обладает уникальной двойной специфичностью – к PD-1 и ULBP2, что обеспечивает дополнительный механизм иммуномодуляции, поддерживает активность эффекторных лимфоцитов и потенциально снижает зависимость эффективности терапии от уровня экспрессии лиганда PD-1 (PD-L1). Полученные результаты расширяют понимание биологических свойств камрелизумаба и указывают на его потенциал как иммуномодулятора с расширенным спектром действия.

Ключевые слова: PD-1-ингибиторы, ULBP2, sULBP2, камрелизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб, NKG2D, естественные киллеры, NK-клетки, Т-клетки, противоопухолевый иммунный ответ

Для цитирования: Имянитов Е.Н., Суладзе С.А., Пешкова Ю.О. и др. Камрелизумаб – первый поливалентный PD-1-ингибитор в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):41–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-41-51>

Camrelizumab exhibits dual specificity implications for antitumor immunity

E.N. Imyanitov¹, S.A. Suladze², I.O. Peshkova², A.A. Tikhonov², D.A. Buletov²

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

²LLC “NPO Petrovax Farm”; Federation East Tower 12 Presnenskaya Emb., 123112 Moscow, Russia

Contacts: Dmitry Andreevich Buletov buletovda@petrovax.ru

Introduction. Camrelizumab is a high-affinity monoclonal antibody targeting programmed cell death protein 1 (PD-1) that has demonstrated strong clinical activity across multiple solid tumors. Emerging evidence suggests that camrelizumab can bind not only PD-1 but also the stress-induced ligand ULBP2 which activates natural killer (NK) and CD8⁺-T cells.

Aim. To experimentally verify specific camrelizumab binding to ULBP2 (in contrast to reference anti-PD-1 antibodies pembrolizumab, nivolumab, and prolgolimab), compare anti-PD-1 antibodies binding profiles, and explore the potential immunological implications of camrelizumab dual specificity to PD-1 and ULBP2 in the context of antitumor immune response.

Materials and methods. Binding interactions between ULBP2 and the four anti-PD-1 antibodies (camrelizumab, pembrolizumab, nivolumab, and prolgolimab) were assessed using surface plasmon resonance and flow cytometry.

Results. Among all the tested antibodies, only camrelizumab exhibited specific binding to ULBP2 (K_D (equilibrium dissociation constant) = 2.79×10^{-7} M). This interaction was confirmed by two independent methods.

Conclusion. Camrelizumab displays a unique dual specificity for PD-1 and ULBP2 maintaining activity of effector lymphocytes and potentially decreases the dependence of therapy efficacy of PD-1 ligand (PD-L1) expression level. These findings expand our understanding of the biological features of camrelizumab and support its potential as an immunomodulator with broadened activity.

Keywords: PD-1 inhibitors, ULBP2, sULBP2, camrelizumab, pembrolizumab, nivolumab, prolgolimab, NKG2D, natural killers, NK cells, T cells, antitumor immune response

For citation: Imyanitov E.N., Suladze S.A., Peshkova I.O. et al. Camrelizumab exhibits dual specificity implications for antitumor immunity. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):41–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-41-51>

Введение

Ингибиторы рецептора программируемой клеточной гибели (PD-1) существенно изменили парадигму лечения злокачественных опухолей, поскольку позволили восстановить функциональную активность истощенных Т-клеток и усилить противоопухолевый иммунитет. К таким препаратам относится камрелизумаб – высокоаффинное моноклональное антитело против PD-1, демонстрирующее выраженную клиническую эффективность при различных солидных опухолях, включая рецидивирующую или рефрактерную классическую лимфому Ходжкина [1], плоскоклеточный рак пищевода [2], назофарингеальную [3], гепатоцеллюлярную карциному [4] и немелкоклеточный рак легкого [5–10]. Помимо своей классической роли как ингибитора PD-1, камрелизумаб показал способность специфически взаимодействовать с лигандом ULBP2 – молекулой, участвующей в активации врожденного и адаптивного иммунных ответов, что указывает на потенциально более широкий механизм его действия [11].

Роль ULBP2 и NKG2D в активации иммунного ответа. Белки семейства ULBP отсутствуют в здоровых тканях и индуцируются в условиях стресса, таких как опухолевая трансформация или инфекция [12, 13], усиливая направленность иммунных клеток на аномальные клетки. ULBP2 является стресс-индуцируемым лигандом для рецептора NKG2D, экспрессируемого всеми NK-клетками (NK – естественные киллеры), некоторыми $CD8^+$ - и $TCR\gamma\delta^+$ -Т-клетками, а также активированными дендритными клетками [13, 14]. Известно, что взаимодействие ULBP2-NKG2D опосредует активацию цитотоксических эффекторов приводя к высвобождению цитотоксических гранул и секреции провоспалительных цитокинов, что усиливает как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ, особенно в отношении опухолевых клеток [13, 15, 16]. Таким образом, ULBP2 играет большую роль в организации противоопухолевого иммунитета за счет активации и костимуляции иммунных клеток.

Иммунное уклонение опухоли посредством отщепления ULBP2. Опухолевые клетки способны избегать иммунного распознавания посредством отщепления ULBP2 с их поверхности [17]. Этот процесс называется протеолитическим расщеплением (шеддингом). Он опосредован металлопротеиназами ADAM10 и ADAM17, которые срезают ULBP2 с мембраны [18]. В результате ULBP2 высвобождается во внеклеточное пространство в растворимой форме (sULBP2).

Мембранная и растворимая формы ULBP2 структурно сходны и отличаются преимущественно наличием или отсутствием GPI-якоря, обеспечивающего фиксацию лиганда в клеточной мембране [18]. Отщепление мембранного ULBP2 приводит к ослаблению взаимодействия опухолевых клеток с NK- и $CD8^+$ -Т-клетками через рецептор NKG2D, что сопровождается снижением их цитотоксической активности [17, 19]. Иными словами, опухолевые клетки становятся менее распознаваемыми и менее уязвимыми для иммунной атаки. Экспериментальные данные на животных моделях подтверждают, что предотвращение протеолитического отщепления мембранных NKG2D-лигандов препятствует развитию опухолей, подчеркивая критическую роль сохранения ULBP2 на поверхности клеток для поддержания эффективного иммунного надзора [20].

Растворимый ULBP2, высвобождаемый опухолевыми клетками, не только отражает потерю мембранного лиганда, но и оказывает активное иммуносупрессивное действие. Он конкурирует с мембранным ULBP2 за связывание с рецептором NKG2D, не индуцируя при этом активацию эффекторных клеток, что приводит к функциональному торможению NK- и $CD8^+$ -Т-клеток [17].

Клиническая роль ULBP2 в прогнозировании течения заболевания и ответа на противоопухолевую терапию. Клинически перспективным направлением является использование ULBP2 в качестве биомаркера, прогнозирующего чувствительность опухоли к химио- и таргетной терапии. Наличие sULBP2 в сыворотке

пациентов описано при ряде злокачественных новообразований и количественно ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и плохим ответом на иммунотерапию [13, 21, 22]. Например, результаты исследования К. Yamaguchi и соавт. [23] продемонстрировали, что ULBP2 является потенциальным диагностическим и прогностическим биомаркером для немелкоклеточного рака легкого. Авторы выявили, что уровень циркулирующего sULBP2 в крови пациентов с раком легкого коррелирует с тяжестью заболевания и его чувствительностью к терапии, а также с иммунным ответом [23]. Кроме того, W. Xu и соавт. обнаружили, что ULBP2 характеризуется высоким уровнем экспрессии в клетках плоскоклеточного рака головы и шеи у пациентов с неблагоприятным прогнозом [24].

Способность камрелизумаба связываться с ULBP2 указывает на потенциальное расширение его механизма действия. Такое взаимодействие может мешать иммуносупрессивному влиянию опухоли, сохраняя активность NK- и Т-клеток и усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Поскольку ULBP2 играет функционально значимую роль как в мембранно-ассоциированной форме на поверхности опухолевых клеток, так и в растворимой форме (sULBP2), мы использовали комплементарные экспериментальные подходы: поверхностный плазмонный резонанс (SPR) с рекомбинантным внеклеточным доменом ULBP2 для количественной оценки прямого молекулярного взаимодействия и проточную цитофлуориметрию на HEK293Т-клетках, экспрессирующих мембранный ULBP2, для подтверждения клеточного взаимодействия.

Цель исследования — экспериментальное подтверждение связывания камрелизумаба с ULBP2, сравнительный анализ профилей связывания других анти-PD-1-антител, таких как пембролизумаб, ниволумаб и пролголимаб, а также оценка иммунологических последствий этой двойной специфичности в контексте противоопухолевого иммунного ответа.

Материалы и методы

Культивирование клеточной линии HEK293Т. Клеточная линия HEK293Т культивировалась в среде DMEM (Gibco, США; кат. № 1995–073), содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (FBS) (Gibco, США; кат. № 10091–148). Клетки поддерживали при температуре 37 °С в атмосфере, содержащей 5 % CO₂.

Плазмида. Кодирующая последовательность (CDS) гена *ULBP2* была клонирована в вектор pIRES2-EGFP (General Biol, Китай) для проведения последующих экспериментов по транзientной трансфекции. Данная плазмида содержит элемент IRES (участок внутренней посадки рибосомы) вируса энцефаломиокардита (ECMV), расположенный между сайтом множественного клонирования (MCS), куда была вставлена CDS гена *ULBP2*, и кодирующей областью гена *EGFP* (уси-

ленный зеленый флуоресцентный белок). Наличие элемента IRES обеспечивает трансляцию генов *ULBP2* и *EGFP* с единой бицистронной матричной РНК.

Последовательность гена *ULBP2*: ATGGCAGCAG CCGCCGCTACCAAGATCCTTCTGTGCCTCCCGCT TCTGCTCCTGCTGTCCGGCTGGTCCCGGGCTGG GCGAGCCGACCCTCACTCTCTTTGCTATGACATCA CCGTCATCCCTAAGTTCAGACCTGGACCACGGTG GTGTGCGGTTCAAGGCCAGGTGGATGAAAAGAC TTTTCTTCACTATGACTGTGGCAACAAGACAGTCA CACCTGTCAGTCCCCTGGGGAAGAACTAAATGT CACAACGGCCTGAAAGCACAGAACCAGTACTG AGAGAGGTGGTGGACATACTTACAGAGCAACTGC GTGACATTCAGCTGGAGAATTACACACCCAAGGA ACCCCTCACCTGCAGGCAAGGATGTCTTGTGAG CAGAAAGCTGAAGGACACAGCAGTGGATCTTGGC AGTTCAGTTTTCGATGGCAGATCTTCTCTCTTT GACTCAGAGAAGAGAATGTGGACAACGGTTCATC CTGGAGCCAGAAAGATGAAAGAAAAGTGGGAGAA TGACAAGGTTGTGGCCATGTCCTTCCATTACTTCT CAATGGGAGACTGTATAGGATGGCTTGAGGACTT CTTGATGGGCATGGACAGCACCTGGAGCCAAGT GCAGGAGCACCCTCGCCATGTCCTCAGGCACAA CCCAACTCAGGGCCACAGCCACCACCCTCATCCT TTGCTGCCTCCTCATCATCTCCCCTGCTTCATCC TCCCTGGCATCTGA.

Трансфекция *in vitro*. Клетки HEK293Т трансфицировали плазмидой pIRES2-EGFP-ULBP2 с использованием реагента Lipofectamine™ 2000 (Thermo Fisher, США; кат. № 11668019) согласно инструкции производителя. Плазмиду (1 мкг) pIRES2-EGFP-ULBP2 разводили в среде Opti-MEM (Thermo Fisher, США; кат. № 31985070). Отдельно реагент Lipofectamine™ 2000 также разводили в среде Opti-MEM. Затем 2 смеси растворов объединяли и инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре. Образовавшиеся трансфекционные комплексы добавляли к клеткам HEK293Т и инкубировали в течение 6 ч, после чего среду заменяли на среду DMEM, содержащую 10 % FBS. Через 24 ч клетки собирали для проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR) и проточной цитофлуориметрии. В качестве контроля для подтверждения корректного функционирования метода трансфекции клетки трансфицировали плазмидой, экспрессирующей только зеленый флуоресцентный белок (GFP).

Выделение РНК и qRT-PCR. Клетки HEK293Т лизировали в лизирующем буфере RLT с последующим выделением тотальной РНК с использованием набора NcmSpin Cell/Tissue Total RNA Kit (NCM, Китай; кат. № M5105) в соответствии с инструкцией производителя. Синтез комплементарной ДНК (кДНК) проводили из 1 мкг общей РНК с использованием набора Color All-in-one Reverse Transcription Kit (EZBioscience, Китай; кат. № RT3C). Количественную полимеразную

реакцию в реальном времени выполняли в системе ABI 7500 Fast Real-Time PCR System (Thermo Fisher, США) с использованием Color SYBR Green qPCR Master Mix (EZBioscience, Китай; кат. № A0012-R2).

Для амплификации использовали следующий набор праймеров: актин (FW 5'-CATGTACGTTGCTATC CAG GC-3' и REV 5'-CTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'), ULBP2 (FW 5'-AGCAACTGCGTGACATTCAG-3' и REV 5'-GCCATCCTATACAGTCTCCCA-3').

Экспрессию гена *ULBP2* нормализовали по уровню актина.

Проточная цитофлуориметрия. Клетки HEK293T инкубировали с красителем для определения жизнеспособности Zombie Aqua™ Fixable Viability Dye (BioLegend, США; кат. № 423101) (1:1000) в течение 30 мин при 4 °C в темноте, после чего отмывали и окрашивали одним из исследуемых антител – камрелизумабом (TargetMol, США; кат. № T37535), ниволумабом (TargetMol, США; кат. № T9907), пембролизумабом (TargetMol, США; кат. № T9908) и пролголимабом (TargetMol, США; кат. № T77133) – или изотипическими контролями иммуноглобулина (Ig) G1 (IgG1) (BioLegend, США; кат. № 403501) и IgG4 (BioLegend, США; кат. № 403701). Инкубацию антител с клетками проводили в течение 30 мин при 4 °C в темноте. После отмывки клетки дополнительно окрашивали вторичным детектирующим антителом – PE-конъюгированным рекомбинантным антителом против Fc-фрагмента человеческого IgG (PE anti-human IgG Fc recombinant antibody) (BioLegend, США; кат. № 366904) (1:1000) в течение 30 мин при 4 °C в темноте.

Для каждого образца собирали по 10 000 событий на проточном цитометре Beckman CytoFLEX. Среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) рассчитывали с использованием программного обеспечения FlowJo 10.8. Построение графиков проводили в GraphPad Prism (версия 9.5). Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего (SEM). Каждое из исследуемых антител (камрелизумаб, ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб), а также изотипические контроли (IgG1 и IgG4) использовали в 5 различных концентрациях: 1,6; 8; 40; 200 и 1000 нМ. Дополнительно проводилось окрашивание только с использованием вторичного детектирующего антитела и лишь с исследуемыми антителами.

Поверхностный плазмонный резонанс. Анализ сродства терапевтических анти-PD-1-антител к ULBP2 проводили методом SPR с использованием прибора Biacore 8K (GE Healthcare, США; кат. № 29129951). В качестве подвижной фазы использовали рабочий буфер, состоящий из 10 мМ фосфатно-солевого буфера (pH 7,4) (Cytiva, США; кат. № BR100672); 137 мМ NaCl; 2,7 мМ KCl и 0,05 % P20 (Cytiva, США; кат. № BR100054). В качестве сенсорного субстрата применяли чип CM5 (Cytiva, США; кат. № 29149603).

Белок-лиганд ULBP2 (Sino Biological, Китай; кат. № 12143-H08H) иммобилизовали на поверхности чипа CM5 в концентрации 0,5 мкг/мл в 10 мМ ацетатном буфере с pH 4,0 (Cytiva, США; кат. № BR100349) с использованием набора для иммобилизации Amine Coupling Kit (Cytiva, США; кат. № BR100050).

В качестве анализируемых антител использовали препараты камрелизумаб (TargetMol, США; кат. № T37535), ниволумаб (TargetMol, США; кат. № T9907), пембролизумаб (TargetMol, США; кат. № T9908) и пролголимаб (TargetMol, США; кат. № T77133). В качестве контроля специфичности связывания с ULBP2 применяли моноклональное антитело к ULBP2 – ULBP2 McAb (Proteintech, США; кат. № 67249-1-Ig) и рекомбинантный человеческий NKG2D (MedChemExpress, США; кат. № HY-P70688).

Все препараты, содержащие антитела, тестировались в 8 концентрациях в диапазоне от 3,91 до 500 нМ, NKG2D – в 5 концентрациях в диапазоне от 3,91 до 62,5 нМ. Перед нанесением лиганда поверхность чипа CM5 активировали смесью 400 мМ 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (EDC) и 100 мМ N-гидроксисукцинимид (NHS) при скорости потока 10 мкл/мин в течение 600 с. Далее приготовленный раствор ULBP2 вносили на активированную поверхность чипа CM5 при скорости потока 5 мкл/мин в течение 300 с. Блокировку чипа CM5 проводили 1М этаноламином при скорости потока 10 мкл/мин в течение 600 с. Кинетические измерения выполняли в мультицикловом режиме. В каждом цикле соответствующую концентрацию анализируемого соединения вносили на поверхность чипа CM5 с иммобилизованным ULBP2 в течение 180 с (фаза ассоциации) при скорости потока 30 мкл/мин, затем регистрировали диссоциацию в буфере подвижной фазы в течение 180 с при той же скорости потока. Сенсограммы регистрировали в виде зависимости отклика (RU) от времени.

Обработку данных и расчет констант скорости ассоциации (k_a) и диссоциации (k_d), а также равновесные константы диссоциации (сродства) (K_D) проводили стандартным методом с использованием программного обеспечения Biacore 8K и модели 1:1 связывания.

Результаты

Анализ связывания ULBP2 с терапевтическими анти-PD-1-антителами методом поверхностного плазмонного резонанса. Способность связывать белок ULBP2 терапевтическими анти-PD-1-антителами, такими как камрелизумаб, ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб, оценена методом SPR. На 1-м этапе эксперимента оценивали воспроизводимость иммобилизации ULBP2 на чипе CM5 для последующего кинетического анализа. Средний уровень иммобилизации ULBP2 составил $\approx 152 \pm 11$ RU ($n = 3$) (результаты не показаны), что свидетельствует о равно-

Таблица 1. Кинетические параметры и равновесные константы диссоциации комплексов NKG2D/ULBP2 и камрелизумаб/ULBP2
Table 1. Kinetic parameters and equilibrium dissociation constants of NKG2D/ULBP2 and camrelizumab/ULBP2 complexes

Исследуемый реагент Studied reagent	$k_a, \text{M}^{-1}\text{c}^{-1}$ $k_a, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	k_d, c^{-1} k_d, s^{-1}	K_D, M
NKG2D	$3,19 \times 10^5$	$2,99 \times 10^{-4}$	$9,37 \times 10^{-10}$
Камрелизумаб Camrelizumab	$9,91 \times 10^6$	2,77	$2,79 \times 10^{-7}$

Примечание. k_a — константа скорости ассоциации (константа образования комплекса); k_d — константа скорости диссоциации (скорость распада молекулярного комплекса); K_D — равновесная константа диссоциации (мера сродства).
Note. k_a — association rate constant (complex formation constant); k_d — dissociation rate constant (rate of complex dissociation); K_D — equilibrium dissociation constant (affinity measure).

мерности иммобилизации по каналам (разброс — менее 15 %) и сопоставимой плотности лиганда на всех активных потоковых ячейках.

Для оценки функциональной активности иммобилизованного ULBP2 проведен кинетический анализ взаимодействия с NKG2D — физиологическим рецептором ULBP2. Рекombинантный NKG2D в диапазоне концентраций 3,91–62,5 нМ формировал типичные концентрационно зависимые сенсограммы с хорошо различимыми фазами ассоциации и диссоциации и максимальным откликом около 80–90 RU на высших концентрациях (рис. 1). Кинетический анализ в модели 1:1 связывания показал высокоаффинное взаимодействие NKG2D и ULBP2. Получены следующие расчетные параметры: $k_a = 3,19 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, $k_d = 2,99 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, константа равновесной диссоциации K_D (k_d/k_a) равнялась $9,37 \times 10^{-10} \text{ M}$, что соответствует высокоаффинному и медленно диссоциирующему комплексу (см. табл. 1). Эти результаты указывают на сохранение биологически активной конформации ULBP2 при иммобилизации на чипе CM5.

Камрелизумаб в диапазоне концентраций 3,91–500 нМ вызывал небольшие, но концентрационно зависимые сенсограммы с максимальным откликом около 8–10 RU (см. рис. 1). В ходе кинетического анализа в модели 1:1 связывания получены следующие значения параметров: $k_a = 9,91 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, $k_d = 2,77 \text{ c}^{-1}$. Расчетная константа равновесной диссоциации составила $K_D = 2,79 \times 10^{-7} \text{ M}$, что указывает на среднюю аффинность взаимодействия камрелизумаба с ULBP2 (см. табл. 1).

В отличие от камрелизумаба, ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб вызывали лишь минимальные изменения сигнала в исследованном диапазоне концентраций — до 500 нМ. Для ниволумаба отклик на протяжении всего диапазона концентраций оставался в пределах 8–10 RU, для пембролизумаба — около 4 RU, для пролголимаба — около 1,6 RU относительно базовой линии, без четко выраженной концентрационной зависимости и характерной формы сенсограмм

специфического связывания, что свидетельствует об отсутствии связывания с ULBP2 (см. рис. 1).

Данные SPR демонстрируют высокоаффинное связывание ULBP2 с его естественным рецептором NKG2D ($K_D = 9,37 \times 10^{-10} \text{ M}$), менее выраженное связывание с камрелизумабом ($K_D = 2,79 \times 10^{-7} \text{ M}$) и отсутствие детектируемого прямого связывания с другими исследованными анти-PD-1-антителами.

Анализ связывания ULBP2 терапевтическими анти-PD-1-антителами методом проточной цитофлуориметрии. Для дополнительного подтверждения результатов, полученных методом SPR, мы оценили связывание терапевтических анти-PD-1-антител с ULBP2 методом проточной цитофлуориметрии. Клетки HEK293T трансфицировали плазмидой, кодирующей фьюжн-белок ULBP2-GFP, или контрольной плазмидой, кодирующей GFP. Эффективность проведенной трансфекции подтверждена результатами проточной цитофлуориметрии и qRT-PCR (рис. 2). Далее трансфицированные клетки окрашивали камрелизумабом, а также препаратами сравнения — ниволумабом, пембролизумабом и пролголимабом. В качестве отрицательного контроля окрашивания для камрелизумаба, ниволумаба и пембролизумаба использовали изотип-контроль IgG4, для пролголимаба — изотип-контроль IgG1.

Результаты окрашивания ULBP2-трансфицированных клеток камрелизумабом в широком диапазоне концентраций — от 1,6 до 1000 нМ — продемонстрировали выраженный дозозависимый сигнал связывания ULBP2 данным антителом, тогда как окрашивание препаратами сравнения (ниволумабом, пембролизумабом или пролголимабом) в аналогичном диапазоне концентраций не приводило к возникновению сигнала связывания, что свидетельствует об отсутствии их взаимодействия с ULBP2 (рис. 3, 4). Также выявлено отсутствие связывания антител изотипических контролей IgG1 и IgG4 с ULBP2-экспрессирующими клетками, что подтверждает специфичность обнаруженного сигнала для камрелизумаба.

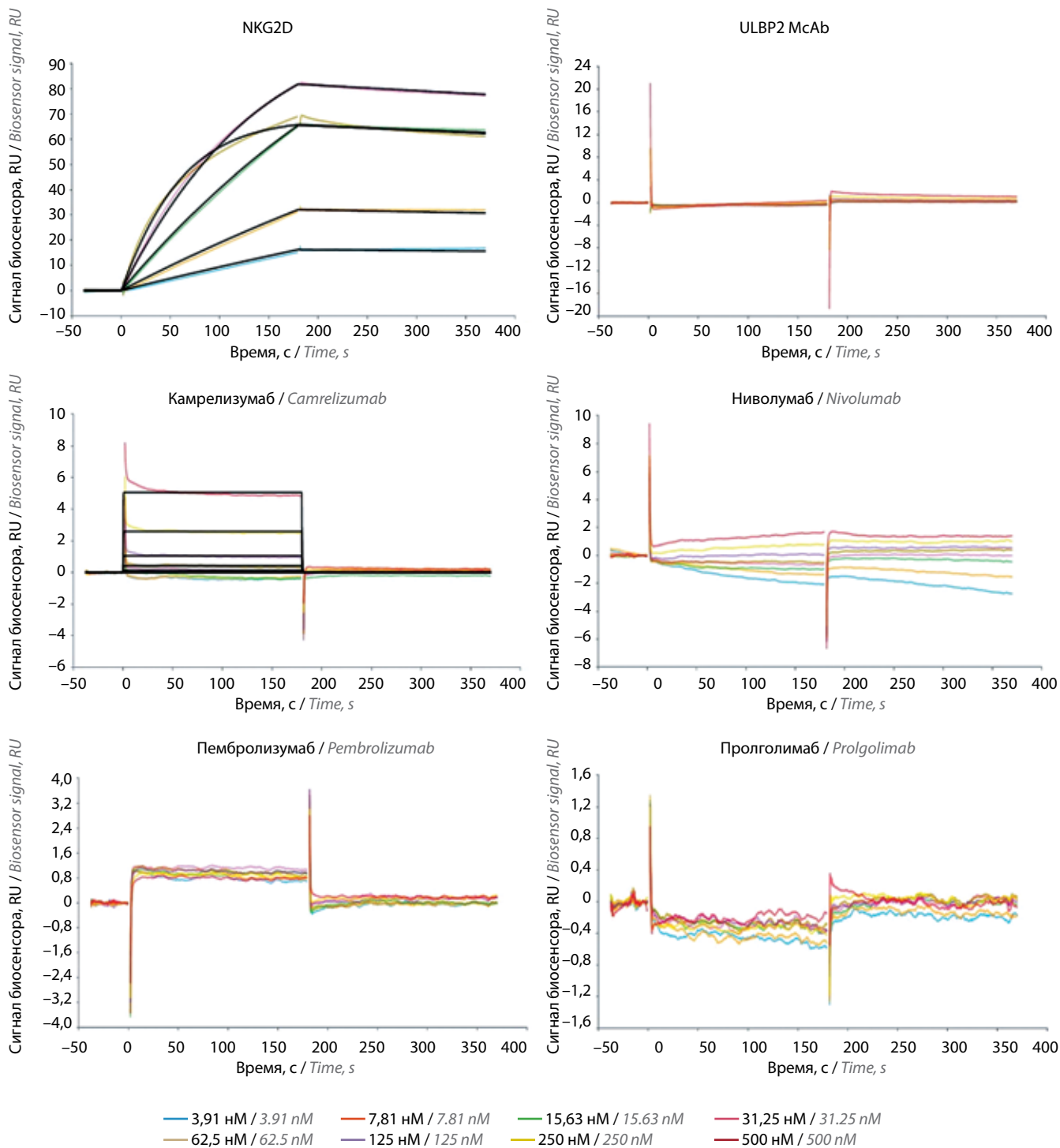
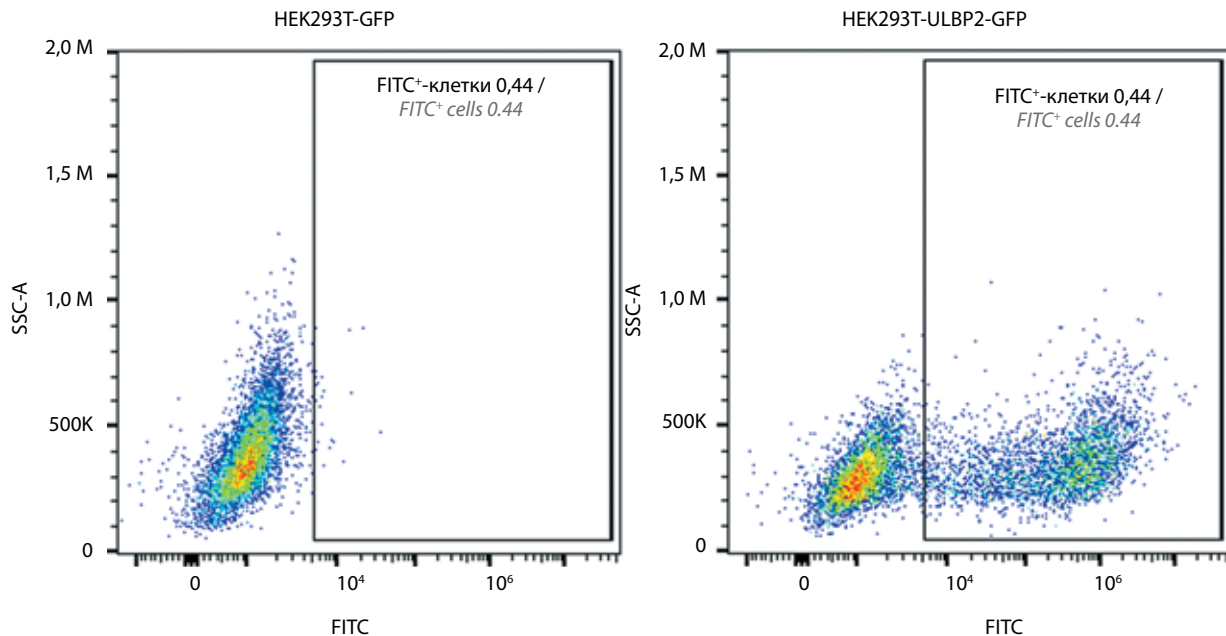


Рис. 1. Сенсограммы взаимодействия терапевтических анти-PD-1-антител с иммобилизованным на чипе CM5 белком-лигандом ULBP2. ULBP2 иммобилизован на поверхности чипа CM5 в концентрации 0,5 мкг/мл с последующим добавлением терапевтических антител камрелизумаба, ниволумаба, пембролизумаба, пролголимаба и контролей NKG2D и моноклонального антитела к ULBP2 (ULBP2 McAb). Каждое антитело использовали в 8 различных концентрациях: 3,91; 7,81; 15,63; 31,25; 62,5; 125; 250 и 500 нМ. NKG2D тестировался в 5 различных концентрациях: 3,91; 7,81; 15,63; 31,25 и 62,5 нМ

Fig. 1. Sensorgrams of anti-PD-1 therapeutic antibodies' interactions with CM5 chip-immobilized ligand protein ULBP2. ULBP2 is immobilized on the CM5 chip surface at concentration 0.5 µg/mL with subsequent addition of camrelizumab, nivolumab, pembrolizumab, prolgolimab therapeutic antibodies and NKG2D controls and a monoclonal antibody against ULBP2 (ULBP2 McAb). Each antibody was used at 8 different concentrations: 3.91; 7.81; 15.63; 31.25; 62.5; 125; 250 and 500 nM. NKG2D was tested at 5 different concentrations: 3.91; 7.81; 15.63; 31.25 and 62.5 nM

а



б

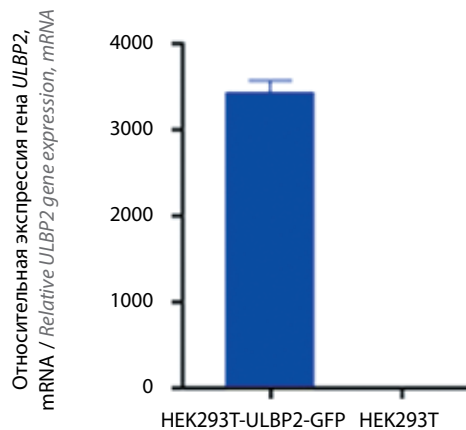


Рис. 2. Эффективность трансфекции: а – репрезентативные результаты проточной цитофлуориметрии клеток HEK293T, трансфицированных плазмидой pIRES2-EGFP-ULBP2. Цифры обозначают содержание клеточной популяции в процентах в выбранном гейте; б – относительная экспрессия гена ULBP2, нормализованная по уровню актина и рассчитанная по формуле $2^{-\Delta\Delta Ct}$, которая определялась в клетках, трансфицированных геном ULBP2, и в нетрансфицированных клетках (mock-клетки HEK293T) ($n = 2$). FITC – флуоресцеин изотиоцианат; SSC-A – боковое светорассеяние; mRNA – матричная РНК

Fig. 2. Transfection efficacy: а – representative results of flow cytometry of HEK293T cells transfected with pIRES2-EGFP-ULBP2 plasmid. The numbers indicate the percentage of the cell population in the selected gate; б – relative expression of the ULBP2 gene normalized by actin levels and calculated per formula $2^{-\Delta\Delta Ct}$ determined in the cells transfected with ULBP2 gene and in untransfected cells (HEK293T mock cells) ($n = 2$). FITC – fluorescein isothiocyanate; SSC-A – side scatter area; mRNA – messenger RNA

Таким образом, полученные результаты показывают, что камрелизумаб обладает высокой специфичностью и сродством к ULBP2, формируя дозозависимый сигнал связывания. Отсутствие взаимодействия препаратов сравнения и изотипических контролей подтверждает, что обнаруженный эффект обусловлен именно специфическим связыванием этого лекарственного средства с ULBP2, а не неспецифическими эффектами. Полученные данные согласуются с результатами

SPR-анализа и дают дополнительное экспериментальное подтверждение специфического взаимодействия камрелизумаба с ULBP2.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что из 4 изученных анти-PD-1-антител – камрелизумаба, пембролизумаба, ниволумаба и пролголимаба – только камрелизумаб обладает способностью специфически

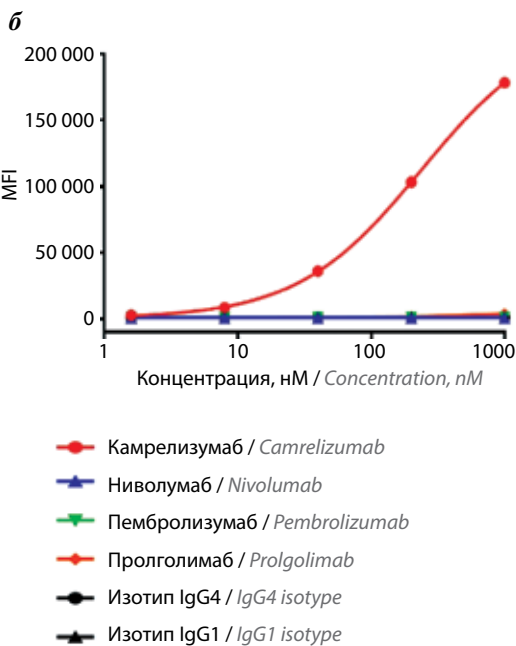
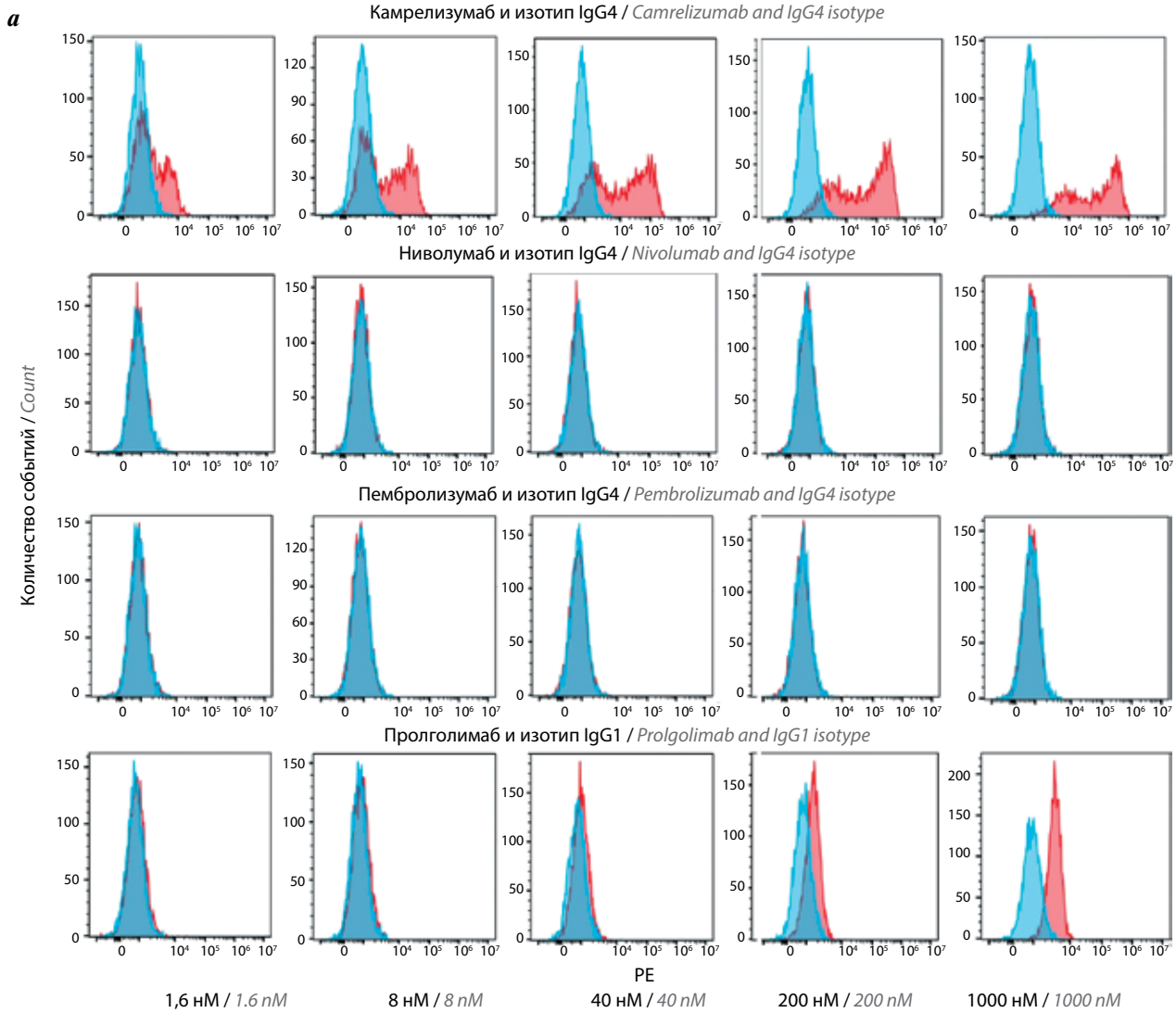


Рис. 3. Связывание ULBP2 с терапевтическими анти-PD-1-антителами методом проточной цитофлуориметрии: а – гистограммы, отображающие среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) для связывания с ULBP2 каждого исследуемого антитела. Красным цветом обозначен пик, соответствующий сигналу от исследуемого антитела, синим – изотипному контролю; б – график зависимости MFI от концентрации антител, отражающий связывание с ULBP2. Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего (n = 3). Клетки HEK293T, трансфицированные плазмидой, кодирующей ULBP2, окрашивали камрелизумабом, ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом и изотипными контролями иммуноглобулина (Ig) G1 и IgG4 с последующим анализом на проточном цитофлуориметре. Каждое антитело использовали в 5 различных концентрациях: 1,6; 8; 40; 200 и 1000 нМ. Флуоресцентный краситель фикоэритрин (PE) конъюгирован с рекомбинантным антителом против Fc-фрагмента человеческого IgG для детекции связывания анти-PD-1-антител с ULBP2

Fig. 3. ULBP2 binding with therapeutic anti-PD-1 antibodies measured using flow cytometry: a – histograms showing mean fluorescence intensity (MFI) for ULBP2 binding with each studied antibody. Red shows peak signal from the antibody, blue – isotype control; б – MFI dependence on antibody concentration reflecting binding with ULBP2. Data are presented as mean ± standard error (n = 3). HEK293T cells transfected with a ULBP2-coding plasmid were stained with camrelizumab, nivolumab, pembrolizumab, prolgolimab and isotype controls of immunoglobulins (Ig) G1 and IgG4 with subsequent analysis in a flow cytometer. Each antibody was used at 5 different concentrations: 1,6; 8; 40; 200 and 1000 nM. Fluorescent dye phycoerythrin (PE) is conjugated with recombinant antibody against the Fc-fragment of human IgG for detection of anti-PD-1 antibody binding with ULBP2

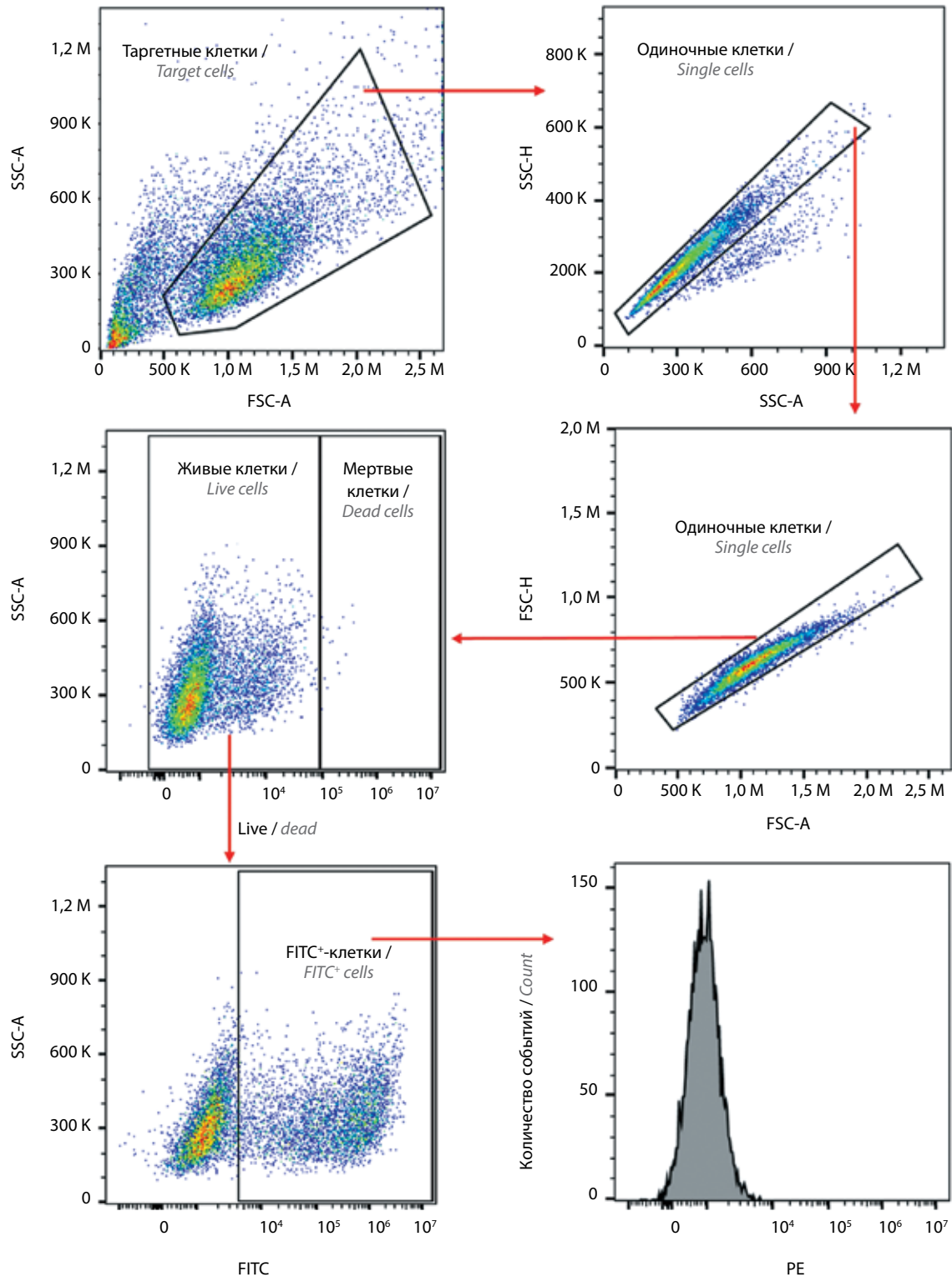


Рис. 4. Стратегия гейтирования клеток после иммунофлуоресцентного окрашивания терапевтическими анти-PD-1-антителами для анализа специфического связывания с ULBP2 с использованием проточной цитофлуориметрии. SSC-A – боковое светорассеяние; SSC-H – высота импульса бокового светорассеяния; FSC-A – прямое светорассеяние; FSC-H – высота импульса прямого светорассеяния; FITC – флуоресцеин изотиоцианат; live-dead – краситель Zombie Aqua™ Fixable Viability Dye; PE – флуоресцентный краситель фикоэритрин

Fig. 4. Cell gating strategy after immunofluorescent staining with therapeutic anti-PD-1 antibodies for analysis of specific binding with ULBP2 using flow cytometry. SSC-A – side scatter area; SSC-H – side scatter height; FSC-A – forward scatter area; FSC-H – forward scatter height; FITC – fluorescein isothiocyanate; live-dead – Zombie Aqua™ Fixable Viability Dye; PE – phycoerythrin fluorescent dye

связываться с лигандом ULBP2. Полученный результат подтвержден 2 независимыми методами – SPR и точной цитофлуориметрией – и согласуется с ранее опубликованными данными W.J.J. Finlay и соавт. [11].

С учетом ключевой роли ULBP2 в NKG2D-зависимой активации NK- и CD8⁺-Т-клеток и того факта [12, 13], что опухолевые клетки используют протеолитическое отщепление ULBP2 как механизм иммунного уклонения [17, 18], предположительно выявленное нами взаимодействие камрелизумаба с ULBP2 может указывать на потенциальное расширение его механизма действия за пределы классической блокады PD-1. Связывание камрелизумаба с sULBP2 позволяет предположить, что препарат может частично нейтрализовать иммуносупрессивное действие растворимого лиганда, способствуя сохранению NKG2D-опосредованной цитотоксической активности эффекторных лимфоцитов.

Заключение

Камрелизумаб отличается от других анти-PD-1-антител тем, что связывается не только с PD-1, но и с растворимой формой ULBP2. Такое взаимодействие позволяет рассматривать камрелизумаб как потенци-

альную функциональную ловушку для sULBP2, что может ограничивать ингибирование NKG2D-сигнализации и способствовать сохранению противоопухолевой активности NK- и CD8⁺-Т-клеток. В результате поддерживается противоопухолевый иммунный надзор и сохраняется цитотоксический ответ против опухолевых клеток.

С клинической точки зрения подобная двойная активность камрелизумаба может снижать зависимость эффективности терапии от уровня экспрессии PD-L1. Благодаря взаимодействию с sULBP2 камрелизумаб способен ограничивать влияние механизмов иммунного ускользания, связанных с накоплением sULBP2. Кроме того, одновременное взаимодействие камрелизумаба с PD-1 на Т-клетках и с ULBP2 на опухолевых клетках потенциально может способствовать формированию более стабильного иммунного синапса между ними, что усиливает активацию эффекторных лимфоцитов. Хотя данный механизм требует дальнейшего изучения, полученные результаты расширяют понимание биологических свойств камрелизумаба и подчеркивают его потенциал как иммуномодулятора с расширенным спектром действий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Markham A., Keam S.J. Camrelizumab: first global approval. *Drugs* 2019;79(12):1355–61. DOI: 10.1007/S40265-019-01167-0
2. He M., Wang Z., Lu J. et al. Final analysis of camrelizumab plus chemotherapy for untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st trial. *Med* 2024;5(9):1137–49.e3. DOI: 10.1016/j.medj.2024.05.008
3. Yang Y., Qu S., Li J. et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAI N 1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8
4. Qin S., Chan S.L., Gu S. et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2023;402(10408):1133–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3
5. Zhou C., Ren S., Chen J. et al. 12P: camrelizumab plus chemotherapy (Cam-chemo) as first-line (1L) therapy for advanced squamous non-small cell lung cancer (sqNSCLC): 5y update from the phase III CameL-sq trial. *J Thoracic Oncol* 2025;20:S16–7. DOI: 10.1016/S1556-0864(25)00207-2
6. Zhou C., Ren S., Chen J. et al. First-line camrelizumab plus chemotherapy for advanced squamous non-small cell lung cancer: 4-year update from the phase III CameL-sq trial. *ESMO Open* 2024;9(S3):102641. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.102641
7. Ren S., Chen J., Xu X. et al. Camrelizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (CameL-sq): a phase III randomised trial[†]. *J Thoracic Oncol* 2022;17(4):544–57. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.018
8. Zhou C., Chen G., Huang Y. et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line therapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes of the CameL randomized phase 3 study. *Immunother Cancer* 2024;12(11):e009240. DOI: 10.1136/jitc-2024-009240
9. Zhou C., Chen G., Huang Y. et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line treatment for advanced non-squamous non-small cell lung cancer: extended follow-up of the CameL phase 3 trial. *J Thorac Oncol* 2023;18(5):628–39. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.12.017
10. Zhou C., Chen G., Huang Y. et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(3):305–14. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30365-9
11. Finlay W.J.J., Coleman J.E., Edwards J.S., Johnson K.S. Anti-PD1 “SHR-1210” aberrantly targets pro-angiogenic receptors and this polyspecificity can be ablated by paratope refinement. *MAbs* 2019;11(1):26–44. DOI: 10.1080/19420862.2018.1550321
12. López-Botet M., Angulo A., Gumá M. Natural killer cell receptors for major histocompatibility complex class I and related molecules in cytomegalovirus infection. *Tissue Antigens* 2004;63(3):195–203. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2004.00210.x
13. Nausch N., Cerwenka A. NKG2D ligands in tumor immunity. *Oncogene* 2008;27(45):5944–58. DOI: 10.1038/onc.2008.272
14. Lopez-Larrea C., Suarez-Alvarez B., Lopez-Soto A. et al. The NKG2D receptor: sensing stressed cells. *Trends Mol Med* 2008;14(4):179–89. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.02.004

15. Diefenbach A., Jensen E.R., Jamieson A.M., Raulet D.H. Rael and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity. *Nature* 2001;413(6852):165–71. DOI: 10.1038/35093109
16. Cerwenka A., Baron J.L., Lanier L.L. Ectopic expression of retinoic acid early inducible-1 gene (RAE-1) permits natural killer cell-mediated rejection of a MHC class I-bearing tumor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:11521–6. DOI: 10.1073/pnas.201238598
17. Fernandez-Messina L., Ashiru O., Boutet P. et al. Differential mechanisms of shedding of the glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored NKG2D ligands. *J Biol Chem* 2010;285(12): 8543–51. DOI: 10.1074/jbc.M109.045906
18. Waldhauer I., Goehlsdorf D., Gieseke F. et al. Tumor-associated MICA Is shed by ADAM proteases. *Cancer Res* 2008;68(15): 6368–76. DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-6768
19. Song H., Kim J., Cosman D., Choi I. Soluble ULBP suppresses natural killer cell activity *via* down-regulating NKG2D expression. *Cell Immunol* 2006;239(1):22–30. DOI: 10.1016/j.cellimm.2006.03.002
20. Wu J.D., Atteridge C.L., Wang X. et al. Obstructing shedding of the immunostimulatory MHC class I chain-related gene B prevents tumor formation. *Clin Cancer Res* 2009;15(2):632–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1305
21. Waldhauer I., Steinle A. Proteolytic release of soluble UL16-binding protein 2 from tumor cells. *Cancer Res* 2006;66(5):2520–6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2520
22. Maccalli C., Giannarelli D., Chiarucci C. et al. Soluble NKG2D ligands are biomarkers associated with the clinical outcome to immune checkpoint blockade therapy of metastatic melanoma patients. *Oncoimmunology* 2017;6(7):e1323618. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1323618
23. Yamaguchi K., Chikumi H., Shimizu A. et al. Diagnostic and prognostic impact of serum-soluble UL16-binding protein 2 in lung cancer patients. *Cancer Sci* 2012;103(8):1405–13. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02330
24. Xu W., Liu S., Yang W. ULBP2 promotes progression of head and neck squamous cell carcinoma by modulating MAPK signaling pathway, 2025;126(3S):102204. DOI: 10.1016/j.jormas.2024.102204

Вклад авторов

Е.Н. Имянитов: анализ полученных данных, научное консультирование;
С.А. Суладзе: обработка данных, написание текста статьи, редактирование;
Ю.О. Пешкова, А.А. Тихонов: проведение эксперимента, написание текста статьи.
Д.А. Булетов: написание текста статьи, редактирование.

Authors' contributions

E.N. Imyanitov: analysis of the received data, scientific consulting;
S.A. Suladze: data processing, article writing, editing;
I.O. Peshkova, A.A. Tikhonov: conducting an experiment, article writing;
D.A. Buletov: article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
С.А. Суладзе / S.A. Suladze: <https://orcid.org/0000-0002-1444-373X>
Ю.О. Пешкова / I.O. Peshkova: <https://orcid.org/0000-0003-3833-3380>
А.А. Тихонов / A.A. Tikhonov: <https://orcid.org/0000-0002-4671-0812>
Д.А. Булетов / D.A. Buletov: <https://orcid.org/0000-0002-8559-6709>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила: 01.12.2025. **Принята к публикации:** 22.12.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 01.12.2025. **Accepted for publication:** 22.12.2025. **Published online:** 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-52-59>

Оптимизация этапа системной терапии в лечении пациентов с анапластическим раком щитовидной железы: опыт одного центра

Э.С. Джелилов¹, И.В. Слепцов¹, Р.А. Черников¹, Н.И. Тимофеева¹, О.А. Середа¹, Ю.В. Михеева²,
А.Б. Зилькарнаев³, К.Г. Шостка¹, А.М. Белоусов¹, Р.В. Орлова^{1,4}

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154;

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

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 192288 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56

Контакты: Эрнест Серверович Джелилов ernest.dzheljalov@gmail.com

Введение. Анапластический рак щитовидной железы – редкое и крайне агрессивное заболевание, характеризующееся неблагоприятным прогнозом. Совершенствование системной терапии расширило возможности лечения данной патологии, однако его эффективность остается ограниченной.

Цель исследования – оценить эффективность различных режимов системной терапии у пациентов с анапластическим раком щитовидной железы в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациентов, которые получали системную терапию в период с 2019 по 2024 г. в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, с оценкой выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективного ответа.

Результаты. Получены данные об эффективности 4 режимов системной терапии: дабрафениб + траметиниб ($n = 41$; с мутацией в гене *BRAF* – 41 (100 %) случай, без предшествующей терапии – 36 (87,8 %)), паклитаксел + карбоплатин ($n = 55$; с мутацией в гене *BRAF* – 14 (25,5 %) случаев, без предшествующей терапии – 44 (80 %)); доксорубицин ($n = 17$; с мутацией в гене *BRAF* – 6 (35,3 %) случаев, с предшествующей терапией – 17 (100 %)); пембролизумаб + ленватиниб ($n = 18$; с мутацией в гене *BRAF* – 5 (27,8 %) случаев, без предшествующей терапии – 11 (61,1 %)). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе дабрафениба и траметиниба составила 163 дня (95 % доверительный интервал 93–402), в группе паклитаксела и карбоплатина – 71, в группе доксорубицина – 42, в группе пембролизумаба и ленватиниба не была достигнута. Частота объективного ответа при лечении дабрафенибом и траметинибом оказалась равной 65,9 %, паклитакселом и карбоплатином – 16,4 %, доксорубицином – 0 %, пембролизумабом и ленватинибом – 50 %. Медиана общей выживаемости у пациентов с мутацией в гене *BRAF* составила 299 дней, у пациентов без нее – 156. Одно- и 2-летняя общая выживаемости в этих группах оказалась равной 41,3 и 32,5 % против 21,4 и 16,1 % соответственно.

Заключение. Иммунотаргетная терапия является перспективным направлением в лечении анапластического рака щитовидной железы, однако наблюдение за этой группой пациентов продолжается. Необходим дальнейший поиск новых методов лечения данной патологии.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, рак щитовидной железы, системная терапия, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Джелилов Э.С., Слепцов И.В., Черников Р.А. и др. Оптимизация этапа системной терапии в лечении пациентов с анапластическим раком щитовидной железы: опыт одного центра. Опухоли головы и шеи 2025;15(4): 52–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-52-59>

Optimization of the systemic therapy stage in the management of patients with anaplastic thyroid cancer: the experience of one center

E.S. Dzhelialov¹, I.V. Sleptsov¹, R.A. Chernikov¹, N.I. Timofeeva¹, O.A. Sereda¹, Yu.V. Mikheeva², A.B. Zulkarnaev³, K.G. Shostka¹, A.M. Belousov¹, R.V. Orlova^{1,4}

¹N.I. Pirogova Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 154 Fontanka River Emb., Saint Petersburg 190103, Russia;

²National Medical Research Centre "Treatment and Rehabilitation Centre", Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

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

Contacts: Ernest Serverovich Dzhelialov ernest.dzhelialov@gmail.com

Introduction. Anaplastic thyroid cancer is a rare and extremely aggressive disease characterized by unfavorable prognosis. Improvement of systemic therapy allowed to treat this pathology, however its efficacy is limited.

Aim. To evaluate in real clinical practice efficacy of various systemic therapy regimens in patients with anaplastic thyroid cancer.

Materials and methods. A retrospective study of patients who received systemic therapy between 2019 and 2024 in N.I. Pirogova Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University was performed with assessment of progression-free survival, overall survival, and objective response rate.

Results. Data on efficacy of 4 systemic therapy regimens were obtained: dabrafenib+ trametinib ($n = 41$; with *BRAF* gene mutation 41 (100 %) cases, without previous therapy 36 (87.8 %) cases), paclitaxel + carboplatin ($n = 55$; with *BRAF* gene mutation 14 (25.5 %) cases, without previous therapy 44 (80 %) cases); doxorubicin ($n = 17$; with *BRAF* gene mutation 6 (35.3 %) cases, with previous therapy 17 (100 %) cases); pembrolizumab + lenvatinib ($n = 18$; with *BRAF* gene mutation 5 (27.8 %) cases, without previous therapy 11 (61.1 %) cases). Median progression-free survival in the dabrafenib + trametinib group was 163 days (95 % confidence interval 93–402), in the paclitaxel + carboplatin group 71 days, in the doxorubicin group 42 days, not reached in the pembrolizumab + lenvatinib group. Objective response rate for dabrafenib + trametinib therapy was 65.9 %, for paclitaxel + carboplatin 16.4 %, for doxorubicin 0 %, for pembrolizumab + lenvatinib 50 %. Median overall survival of patients with *BRAF* gene mutation was 299 days, of patients without it 156 days. One- and 2-year overall survival in these groups was 41.3 and 32.5 % versus 21.4 and 16.1 %, respectively.

Conclusion. Immune therapy is a promising approach to treatment of anaplastic thyroid cancer but observation of these patients continues. Further search for new treatments for this pathology is necessary.

Keywords: anaplastic thyroid cancer, thyroid cancer, systemic therapy, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy

For citation: Dzhelialov E.S., Sleptsov I.V., Chernikov R.A. et al. Optimization of the systemic therapy stage in the management of patients with anaplastic thyroid cancer: the experience of one center. *Opukholi golovy i shEI = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):52–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-52-59>

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – редкая и крайне агрессивная опухоль, частота встречаемости которой составляет от 1,3 до 9,8 % случаев РЩЖ (медиана – 3,6 %; в США – 1,7 %) [1]. По данным литературы, медиана выживаемости не превышает 5 мес, 1-летняя общая выживаемость составляет не более 20 % [2].

Возможности системной терапии АРЩЖ ограничены, а поиск новых методов лечения и проведение клинических исследований сопряжены с определенными трудностями в связи с крайне агрессивным течением заболевания и его редкостью. Как правило, при АРЩЖ наблюдается низкая чувствительность к цитотоксической химиотерапии, в короткие сроки развивается резистентность к терапии [1, 3]. Своего рода прорывом в лечении пациентов с данной патологией стало применение таргетной терапии, в частности

использование анти-*BRAF*/*MEK*-препаратов при наличии мутации в гене *BRAF*, которая встречается в 20–45 % случаев, что позволило повысить частоту объективного ответа (ЧОО) до 56 %, а также увеличить показатели 1-летней общей выживаемости (ОВ) до 51,7 % [4].

Ведение пациентов с АРЩЖ остается сложной задачей с точки зрения клинической медицины и организации здравоохранения. Неблагоприятный прогноз (крайне низкая выживаемость из-за быстрого роста опухоли и метастазирования) и отсутствие эффективных методов лечения затрудняют лечебно-диагностический процесс, что является настоящим вызовом для практикующих врачей.

Несмотря на применение таргетной терапии при *BRAF*-положительных опухолях и увеличение значимости иммунотерапии, оптимальная последовательность и комбинации системной терапии при различных

молекулярных подтипах АРЩЖ остаются неопределенными. Существующие исследования ограничены малым размером выборки и гетерогенными популяциями пациентов.

В статье представлен опыт системной терапии АРЩЖ, рассмотрены ее режимы, проанализированы результаты лечения и сложности, которые могут возникнуть. Настоящее исследование направлено на выявление оптимальных стратегий лечения данной патологии на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли и на определение факторов, влияющих на эффективность различных режимов системной терапии и выживаемость пациентов.

Цель исследования — оценить эффективность различных режимов системной терапии у пациентов с АРЩЖ в условиях реальной клинической практики и выявить факторы, влияющие на выживаемость и ответ на терапию.

Материалы и методы

Дизайн исследования. С учетом редкости АРЩЖ мы проанализировали данные, полученные в реальной клинической практике. Такой подход признан международными регуляторными организациями как валидный для исследований редких опухолей, когда проведение стандартизированных рандомизированных исследований затруднено из-за малого числа пациентов и/или их географической разобщенности [5–7].

Проведено ретроспективное исследование данных медицинских карт пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом АРЩЖ, с 2019 по 2024 г. получавших лечение в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. В анализ вошли демографические показатели (возраст, пол больных), стадия заболевания по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания (2017), гистологический тип опухоли, проводимое лечение (химио-, таргетная, иммунотаргетная терапия), исходы (ЧОО, выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ).

Критериями включения в исследование были верифицированный диагноз АРЩЖ, получение в период с 2019 по 2024 г. системной терапии (минимум 1 цикл или инициирование таргетной терапии), возраст пациентов ≥ 18 лет, наличие в медицинской документации данных о проведенном лечении и ответе на него. Критерии исключения в связи с наблюдательным характером исследования были не предусмотрены.

Проанализирована эффективность следующих режимов системной терапии:

- паклитаксел в дозе 175 мг/м² + карбоплатин (площадь под кривой (AUC) 6) каждые 3 нед (в 1-й линии терапии при отсутствии мутации в гене *BRAF* и во 2-й линии при ее наличии);

- дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в день + траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в день ежедневно (в 1-й линии терапии при наличии мутации в гене *BRAF*);
- доксорубин в дозе 60 мг/м² каждые 3 нед (во 2-й линии терапии при отсутствии мутации в гене *BRAF* и в 3-й линии при ее наличии);
- пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед + лenvатиниб в дозе 20 мг ежедневно (текущий исследовательский режим — в 1-й линии при отсутствии мутации в гене *BRAF* и во 2-й линии при ее наличии).

Конечные точки. Терапевтические исходы представлены в виде конечных точек:

- первичные конечные точки — ВБП (изолированно, отдельно по каждому режиму системной терапии: паклитаксел + карбоплатин, доксорубин, дабрафениб + траметиниб, пембролизумаб + лenvатиниб);
- вторичные конечные точки — ЧОО (изолированно, отдельно по каждому режиму системной терапии: паклитаксел + карбоплатин, доксорубин, дабрафениб + траметиниб, пембролизумаб + лenvатиниб), 1- и 2-летняя ОВ при наличии мутации в гене *BRAF* и при ее отсутствии, 1- и 2-летняя ОВ по всей выборке;
- эксплоративные конечные точки — взаимосвязь гистологического типа опухоли с ответом на терапию.

Определение исходов. В качестве исходов рассматривались ЧОО — доля пациентов с частичным или полным ответом на проводимую терапию, которая определялась по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1), ВБП — время с даты начала лечения до прогрессирования заболевания по данным рентгенологического исследования или смерти пациента по любой причине и ОВ — время с даты начала лечения до смерти пациента по любой причине.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием теста Шапиро–Уилка для проверки нормальности распределения количественных данных (возраст пациентов) и метода Каплана–Майера для оценки ВБП и ОВ. Для каждой группы рассчитана медиана ВБП в днях с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Для сравнения ОВ между группами (с мутацией V600E в гене *BRAF* и без нее) применяли *log-rank*-тест. Отношение рисков (ОР) оценивали с помощью регрессии Кокса.

Частота объективного ответа определялась как доля пациентов, достигших полного или частичного ответа согласно критериям RECIST 1.1, с расчетом 95 % ДИ. Анализ проводили отдельно по каждой терапевтической группе без прямого статистического сравнения между группами в связи с ретроспективным характером исследования и гетерогенностью выборки.

Результаты

В исследование включены 94 пациента, с 2019 по 2024 г. получавших системную терапию по поводу АРШЖ (табл. 1). Выполнена проверка нормальности распределения количественных показателей (возраст пациентов): Выявлено, что возраст пациентов распределен нормально ($W = 0,9821$; $p = 0,2254$) ($p > 0,05$). Возраст больных представлен в виде среднего значения \pm стандартное отклонение с указанием минимального и максимального значений.

Средний возраст пациентов составил $65,7 \pm 11,7$ года (диапазон 34–91 год). Преобладали пациенты женского пола (63 (67 %) случая). У 41 (43,6 %) больного выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. Заболевание стадии IVA было в 10 (10,6 %) случаях, IVB – в 32 (34 %), IVC – в 52 (55,3 %).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, $M \pm SD$ (min–max), лет Age, $M \pm SD$ (min–max), years	$65,7 \pm 11,7$ (34–91)
Пол, n (%): Sex, n (%): женский female мужской male	63 (67) 31 (33)
<i>BRAF</i> -статус, n (%): <i>BRAF</i> status, n (%): мутация есть mutation present мутации нет mutation absent	41 (43,6) 59 (56,4)
Режим лечения, n : Treatment regimen, n :	
дабрафениб + траметиниб dabrafenib + trametinib	41
паклитаксел + карбоплатин paclitaxel + carboplatin	55
доксорубицин doxorubicin	17
пембролизумаб + ленватиниб pembrolizumab + lenvatinib	18

Примечание. *M* – среднее значение; *SD* – стандартное отклонение; *min* – минимальное значение; *max* – максимальное значение.

Note. *M* – mean; *SD* – standard deviation; *min* – minimal value; *max* – maximal value.

Хирургическое лечение первичной опухоли выполнено 61 (64,9 %) пациенту, из них 29 (47,5 %) – с мутацией в гене *BRAF*. Резекция в объеме R0/R1 проведена 40 больным (50 % случаев – с мутацией в гене *BRAF*). Отдаленные метастазы отсутствовали лишь

у 22 из 40 пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение первичной опухоли. У 10 пациентов, перенесших операцию, было заболевание IVA стадии, у 24 – IVB стадии, у 27 – IVC стадии. У 22 (66,7 %) из 33 больных, которым по тем или иным причинам хирургическое вмешательство не выполнялось (нерезектабельный опухолевый процесс, отягощенный соматический статус), не было мутации в гене *BRAF*, у 25 (75,8 %) больных выявлено заболевание IVC стадии.

В ходе исследования пациенты получали системную терапию в следующих режимах:

- дабрафениб + траметиниб – у пациентов с мутацией V600 в гене *BRAF* ($n = 41$) (без предшествующей системной терапии – 36 (87,8 %) случаев);
- паклитаксел + карбоплатин ($n = 55$) (без предшествующей терапии – 44 (80 %) случая; с мутацией в гене *BRAF* – 14 (25,5 %));
- доксорубицин – у пациентов с предшествующей системной терапией ($n = 17$) (с мутацией в гене *BRAF* – 6 (35,3 %) случаев);
- пембролизумаб + ленватиниб ($n = 18$) (без предшествующей системной терапии – 11 (61,1 %) случаев; с мутацией в гене *BRAF* – 5 (27,8 %)) (табл. 2).

Результаты лечения оценивались согласно первичным и вторичным конечным точкам изолированно, отдельно по каждому режиму системной терапии (независимо от линии терапии). В группе дабрафениба и траметиниба медиана ВБП составила 163 дня (95 % ДИ 93–402), ЧОО – 65,9 % (95 % ДИ 50,5–78,4), в группе паклитаксела и карбоплатина – 71 день (95 % ДИ 48–104) и 16,4 % (95 % ДИ 8,9–28,3) соответственно, в группе доксорубицина – 42 дня (95 % ДИ 22–60) и 0 % (95 % ДИ 0,0–18,4) соответственно. В группе пембролизумаба и ленватиниба медиана ВБП не была достигнута, ЧОО оказалась равной 50 % (95 % ДИ 29–71).

Общая выживаемость оценивалась в подгруппах пациентов с мутацией в гене *BRAF* и без нее по всей выборке. У больных без мутации в гене *BRAF* медиана ОВ составила 156 дней (95 % ДИ 116–325), 1-летняя ОВ – 21,4 % (95 % ДИ 10,8–42,4), 2-летняя ОВ – 16,1 % (95 % ДИ 6,6–39); у пациентов с мутацией в этом гене – 299 дней (95 % ДИ 194 – не достигнута), 41,3 % (95 % ДИ 27,6–61,7) и 32,5 % (95 % ДИ 19,3–54,8) соответственно. По всей выборке медиана ОВ оказалась равной 226 дней (95 % ДИ 178–325); 1-летняя ОВ – 31,4 % (95 % ДИ 22,1–44,6); 2-летняя ОВ – 24,4 % (95 % ДИ 15,4–38,5) (рис. 1).

Проведен сравнительный анализ ОВ между 2 группами пациентов (с *BRAF*-положительным и *BRAF*-отрицательным статусами). *Log-rank*-тест показал статистически значимое различие между группами (χ^2 -критерий = 4,23; $p = 0,04$). У пациентов с мутацией в гене *BRAF* ОР составило 0,58 (95 % ДИ 0,34–0,98; $p = 0,04$) (рис. 2).

Сквамоидный тип опухоли выявлен у 10 (10,5 %) пациентов, плеоморфный – у 9 (9,5 %), эпителиоидный – у 20 (21,1 %), саркоматоидный – у 9 (9,5 %), веретеноклеточный – у 11 (11,6 %), малоклеточный – у 3 (3,2 %), рабдоидный – у 4 (4,2 %). В 29 (30,5 %) случаях данные о гистологическом типе опухоли отсутствовали.

Эксплоративные конечные точки: широкий размах включенных в анализ гистологических паттернов и небольшое количество пациентов в каждом из них не позволили выявить убедительных данных о взаимосвязи между ними и ответом на системную терапию.

Обсуждение

Сравнительный анализ данных. Результаты нашего исследования были сопоставлены с данными мировой литературы (непрямое сравнение). В популяции пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* ($n = 41$) медиана ВБП составила 163 дня, ЧОО – 65,9 %. В аналогичном по клинико-морфологическим характеристикам ис-

следовании V. Subbiah и соавт. (пациенты с мутацией в гене *BRAF*, смешанная группа по стадиям и линиям лечения, 42 % случая – с предшествующей системной терапией, режим таргетной терапии – дабрафениб + траметиниб) ($n = 36$) ЧОО оказалась равной 56 %, медиана ВБП – 6,7 мес [3].

Наиболее достоверные данные об эффективности комбинации паклитаксела и карбоплатина получены в ходе одного из крупнейших рандомизированных исследований АРЦЖ J.A. Sosa и соавт. ($n = 80$) (без стратификации по статусу *BRAF*; 73,8 % случаев с предшествующим хирургическим лечением; 97,5 % – без предшествующей системной терапии), где оценивалась клиническая польза добавления фосбретабулина к обсуждаемой схеме [8]. Несмотря на отсутствие статистически и клинически значимых различий между экспериментальной и контрольной группами, получена необходимая для рутинной клинической практики информация: в группе паклитаксела и карбоплатина

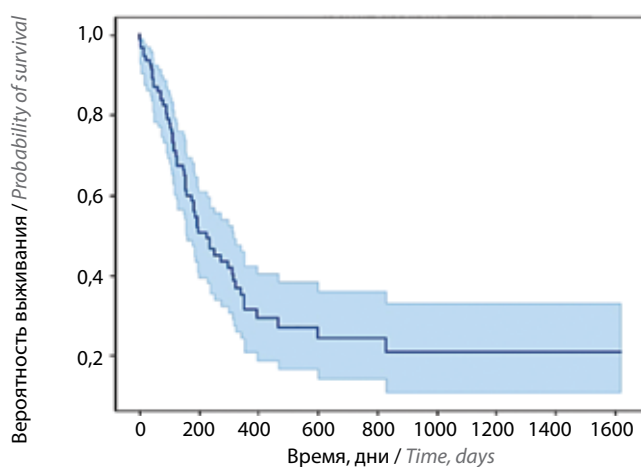


Рис. 1. Общая выживаемость по всей выборке
Fig. 1. Overall survival in the total group

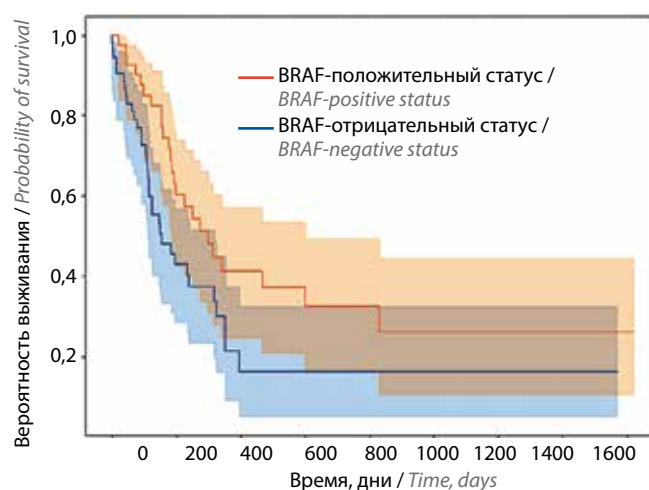


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с *BRAF*-положительным и *BRAF*-отрицательным статусами
Fig. 2. Overall survival of patients with *BRAF*-positive and *BRAF*-negative statuses

Таблица 2. Распределение пациентов по режимам системной терапии, n (%)

Table 2. Patient distribution per systemic therapy regimens, n (%)

Режим Regimen	1-я линия 1 st line	Последующие линии Subsequent lines	<i>BRAF</i> -положительный статус <i>BRAF</i> -positive status
Дабрафениб + траметиниб Dabrafenib + trametinib	36 (87,8)	5 (12,2)	41 (100)
Паклитаксел + карбоплатин Paclitaxel + carboplatin	44 (80)	11 (20)	14 (25,5)
Доксорубицин Doxorubicin	0	17 (100)	6 (35,3)
Пембролизумаб + леватиниб Pembrolumab + lenvatinib	11 (61,1)	7 (38,9)	5 (27,8)

медиана ВВП составила 3,1 мес, ЧОО – 16 %. N. Onoda и соавт. оценили эффективность еженедельного применения паклитаксела в монорежиме ($n = 56$; смешанная по стадиям группа; пациенты без предшествующей системной терапии и без стратификации по статусу *BRAF*) [9]. Медиана ВВП достигла 1,6 мес, ЧОО составила 21 % (у 9 из 42 пациентов, имеющих доступные для измерения опухолевые очаги). Несмотря на непрямой характер сравнения, различия в показателях выживаемости, вероятно, следует трактовать в пользу комбинированной терапии, однако для подтверждения этой гипотезы необходимы проспективные исследования. В ходе нашего исследования ($n = 55$) медиана ВВП составила 71 день, ЧОО – 16,4 %.

Данные об эффективности доксорубина в монорежиме представлены в классической работе K. Shimaoka и соавт. [10]. Одна из групп в этом исследовании состояла из 21 пациента с АРЦЖ (заболевание разных стадий, данные о предшествующей системной терапии не указаны, без стратификации по *BRAF*-статусу), каждому из которых инициирована химиотерапия с использованием доксорубина. По итогам лечения ЧОО отмечен у 1 больного. Авторы не указали детализированные показатели выживаемости по группам, однако в сводной таблице имеется неуточненная информация о медиане ОВ в группе АРЦЖ, которая составила 2,7 мес. В ходе нашего анализа случаев объективного ответа отмечено не было, медиана ВВП оказалась равной 42 дня. Однако стоит отметить, что в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета доксорубин всегда используется в поздних линиях лечения. Более точные данные об эффективности иммунотаргетной терапии будут получены в ходе проспективного исследования NCT06374602.

Наблюдаемое незначительное расхождение между полученными нами результатами и данными проспективных исследований, вероятно, связано с различиями в популяции пациентов. В условиях реальной клинической практики у больных АРЦЖ чаще наблюдаются выраженные соматические нарушения и высокая коморбидность. Ретроспективный дизайн исследования и небольшая выборка в совокупности с вышеперечисленными факторами ограничивают проведение прямого сравнения полученных нами данных с результатами проспективных исследований.

Роль хирургического лечения. Хирургическое лечение первичной опухоли выполнено 61 (64,9 %) пациенту, из них 40 (65,6 %) пациентам проведена резекция первичной опухоли в объеме R0/R1. Однако следует подчеркнуть, что лишь у 22 из 40 больных, которым выполнено хирургическое вмешательство с резекцией первичной опухоли в объеме R0/R1, не было отдаленных метастазов к моменту операции. Таким образом, лишь у трети пациентов, получивших хирургическое

лечение, наблюдалась локализованная форма заболевания, что подчеркивает трудности отбора кандидатов для оперативного вмешательства.

Ограничения исследования. Исследование имеет ограничения, связанные с гетерогенностью популяции пациентов в отношении линий терапии. В связи с редкостью заболевания и необходимостью максимального анализа имеющихся данных в исследование включены все больные, получавшие системную терапию, независимо от ее линии. Это привело к формированию смешанных групп, где один и тот же режим лечения мог применяться в разных линиях в зависимости от клинической ситуации и молекулярно-генетических характеристик опухоли.

При интерпретации результатов следует учитывать ограничения нашего исследования, связанных:

- с его дизайном – исследование основано на ретроспективном анализе данных, что увеличивает вероятность возникновения различных видов систематических ошибок, включая информационные ошибки и ошибки отбора;
- небольшим размером выборки – числа пациентов достаточно для получения предварительных данных, однако недостаточно для детального анализа подгрупп, что привело к широким доверительным интервалам и, вероятно, ограничило статистическую мощность результатов (не исключается вариабельность данных и меньшая точность оценки медианы);
- гетерогенностью по стадиям – несмотря на то, что у пациентов был только АРЦЖ IV стадии, разделение по стадиям IVA, IVB и IVC отсутствует;
- соматическим статусом – отсутствует стратификация по шкале оценки общего состояния онкологического пациента Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и коморбидности. Влияние соматического статуса не учитывалось при анализе выживаемости в связи с недостаточным числом пациентов, однако у больных со значением по шкале ECOG 2 балла наблюдалась тенденция к худшей выживаемости;
- дисбалансом по группам:
 - отсутствует стратификация по предшествующему лечению;
 - результаты лечения представлены изолированно, отдельно по каждому режиму. Необходимо иметь в виду, что у одного пациента могли быть использованы разные режимы, и данные об их эффективности представлены отдельно по каждой группе без прямого сравнительного анализа между ними (это объясняет выбор ВВП в качестве первичной конечной точки).

Интерпретация результатов. В ходе ретроспективного анализа 5-летнего опыта системной терапии

пациентам с АРЩЖ выявлен ряд важных моментов, касающихся эффективности и сложности ведения этой группы пациентов. Во-первых, несмотря на существенный прогресс в области системной терапии, лечение АРЩЖ остается крайне сложной задачей. Это связано с агрессивным характером заболевания, быстрым формированием резистентности к терапии и отсутствием ее стандартных алгоритмов. Во-вторых, результаты нашего исследования подтверждают необходимость персонализированного подхода к лечению пациентов с АРЩЖ. Определение молекулярного профиля опухоли, в частности выявление мутаций в гене *BRAF*, становится ключевым фактором выбора терапевтической стратегии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные с *BRAF*-положительным статусом имеют более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с *BRAF*-отрицательным статусом. Статистически значимые различия в показателях общей выживаемости между группами ($p = 0,04$) и снижение риска смерти (ОР 0,58) подчеркивают важность *BRAF*-статуса как прогностического фактора. В-третьих, следует учитывать необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению, предполагающего совместную работу онкологов, эндокринологов, хирургов, радиотерапевтов и врачей паллиативной помощи. Взаимодействие специалистов позволяет обеспечить комплексное ведение пациентов, оптимизировать схемы лечения и повысить качество жизни больных.

Выживаемость при АРЩЖ продолжает быть низкой, однако совершенствование терапевтических стратегий на основе данных молекулярной диагностики, применение таргетных препаратов в комбинации с иммунотерапией ингибиторами контрольных точек и мультидисциплинарный подход могут привести к улучшению прогноза, что позволяет оптимизировать существующие методики ведения этой группы пациентов.

Исходя из полученных данных, мы предлагаем следующие направления для дальнейших исследований:

- проведение проспективных клинических испытаний с использованием комбинаций таргетных препаратов и иммунотерапии для выявления новых эффективных комбинаций;
- разработка персонализированных подходов к лечению, учитывающих молекулярно-генетические особенности опухоли, возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний и другие факторы;
- повышение доступности таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек для пациентов с АРЩЖ.

Заключение

Опыт ведения пациентов с АРЩЖ демонстрирует сложность и многогранность этой задачи. Несмотря на прогресс в таргетной терапии, АРЩЖ остается агрессивным заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Результаты нашего исследования демонстрируют необходимость комплексного подхода к лечению данной патологии, включающего не только химиотерапию, но и индивидуальный подбор препаратов, основанный на генетическом профиле опухоли, мониторинг эффективности терапии и своевременную коррекцию лечебной тактики.

Согласно полученным нами данным комбинация таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек является перспективным направлением в лечении АРЩЖ, однако наблюдение за этой группой пациентов продолжается. Необходим дальнейший поиск новых методов лечения, направленных на повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни пациентов с данной патологией.

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

1. Jannin A., Escande A., Al Ghuzlan A. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers (Basel)* 2022;14(4):1061. DOI: 10.3390/cancers14041061
2. Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):486–97. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.013
3. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J. et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337–86. DOI: 10.1089/thy.2020.0944
4. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF* V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 2022;33(4):406–15. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.014
5. Mavroeidis L., Napolitano A., Huang P., Jones R.L. Real-world evidence for ultra rare cancers. *Rare Tumors* 2024;16:20363613241234207. DOI: 10.1177/20363613241234207
6. Schott A.F., Welch J.J., Verschraegen C.F., Kurzrock R. The National Clinical Trials Network: conducting successful clinical trials of new therapies for rare cancers. *Semin Oncol* 2015;42(5):731–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.07.010
7. Jenkins D.A., Hussein H., Martina R. et al. Methods for the inclusion of real-world evidence in network meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2021;21(1):207. DOI: 10.1186/s12874-021-01399-3
8. Sosa J.A., Elisei R., Jarzab B. et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014;24(2):232–40. DOI: 10.1089/thy.2013.0078
9. Onoda N., Sugino K., Higashiyama T. et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid cancer patients: a nationwide prospective study. *Thyroid* 2016;26(9):1293–9. DOI: 10.1089/thy.2016.0072
10. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56(9):2155–60. DOI: 10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2155::aid-cnrcr2820560903>3.0.co;2-e

Вклад авторов

Э.С. Дзелялов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
И.В. Слепцов: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
Р.А. Черников, К.Г. Шостка, А.М. Белоусов, Р.В. Орлова: сбор и обработка материала, редактирование;
Н.И. Тимофеева О.А. Серeda, Ю.В. Михеева: сбор и обработка данных;
А.Б. Зулкарнаев: статистическая обработка данных.

Authors' contributions

E.S. Dzheljalov: development of the concept and design of research, data collection and processing, article writing;
I.V. Sleptsov: development of the concept and design of research, editing;
R.A. Chernikov, K.G. Shostka, A.M. Belousov, R.V. Orlova: collection and processing of material, editing;
N.I. Timofeeva O.A. Sereda, Yu.V. Mikheeva: data collection and processing;
A.B. Zulkarnaev: statistical data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.С. Дзелялов / E.S. Dzheljalov: <https://orcid.org/0000-0002-2571-243X>
И.В. Слепцов / I.V. Sleptsov: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>
Р.А. Черников / R.A. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>
Н.И. Тимофеева / N.I. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>
О.А. Серeda / O.A. Sereda: <https://orcid.org/0000-0001-7553-2026>
Ю.В. Михеева / Yu.V. Mikheeva: <https://orcid.org/0009-0009-2644-3102>
А.Б. Зулкарнаев / A.B. Zulkarnaev: <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>
К.Г. Шостка / K.G. Shostka: <https://orcid.org/0000-0003-2654-1190>
А.М. Белоусов / A.M. Belousov: <https://orcid.org/0000-0002-2274-8170>
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила: 01.09.2025. **Принята к публикации:** 30.09.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 01.09.2025. **Accepted for publication:** 30.09.2025. **Published online:** 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-60-73>

Язычные лимфатические узлы при карциномах языка и дна полости рта: обобщение клинических описаний и ревизия анатомической терминологии

Ш.Р. Гветадзе^{1,2}, А.М. Мудунов^{3,4}, Л. Газзини⁵, К.Д. Ильяев⁶, М.В. Болотин⁷, Е.А. Рощина⁸, Э. Хакун⁹, Д.А. Архипова¹⁰, Э.В. Нурмухамедова¹⁰, В.В. Решетин¹¹, Ю.Ю. Безвласная¹², М. Лю^{13,14}, Ц. Сунь^{13,14}, Ш. Чжан¹⁴⁻¹⁶, Д.В. Ларинов¹⁷, Л. Калабресе⁵

¹Московский 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;

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

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁴кафедра онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵отделение оториноларингологии – хирургии головы и шеи, госпиталь Больцано (SABES-ASDAA), Учебный госпиталь, частный Медицинский университет Парацельса (PMU); Больцано, Италия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁷ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁸медицинский центр Университета Миссисипи; Джексон, Миссисипи, США;

⁹Медицинский корпус, Армия обороны Израиля; Хават ха-Шомер, Израиль;

¹⁰отделение патологической анатомии, ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; Россия, 143003 Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 5;

¹¹отделение патологической анатомии, ГБУЗ МО «Долгопрудненская больница»; Россия, 141704 Долгопрудный, ул. Павлова, 2;

¹²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38;

¹³отделение онкологии полости рта и области головы и шеи, 9-й народный госпиталь, Школа медицины, Университет Шанхай Цзяотун (SJTU); Шанхай, Китай;

¹⁴Национальный центр стоматологии; Национальный клинический центр исследований заболеваний полости рта, Шанхайская ключевая лаборатория стоматологии, Шанхай, Китай;

¹⁵отделение черепно-челюстно-лицевой хирургии, 9-й народный госпиталь, Школа медицины, Университет Шанхай Цзяотун (SJTU), Шанхай, Китай;

¹⁶Колледж стоматологии, Университет Шанхай Цзяотун (SJTU), Шанхай Китай;

¹⁷Отделение радиационной онкологии, IRCCS Gruppo San Donato, регион MENA, Италия

Контакты: Шалва Рамазович Гветадзе shalvagvetadze@yandex.ru

В статье представлено обобщение описаний клинических наблюдений поражения язычных лимфатических узлов при раке языка и дна полости рта. Впервые на подобном материале выполнена ревизия специальной анатомической терминологии. Приведены топографо-анатомические сведения о межмышечных клетчаточных пространствах языка и дна полости рта, в которых расположены подгруппы язычных лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак языка, рак дна полости рта, язычный лимфатический узел, топографо-анатомическая классификация, регионарный метастаз

Для цитирования: Гветадзе Ш.Р., Мудунов А.М., Газзини Л. и др. Язычные лимфатические узлы при карциномах языка и дна полости рта: обобщение клинических описаний и ревизия анатомической терминологии. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):60–73.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-60-73>

The lingual lymph nodes in patients with tongue and floor of the mouth carcinoma: case reports summary and revision of the anatomical terminology

S.R. Gvetadze^{1,2}, A.M. Mudunov^{3,4}, L. Gazzini⁵, K.D. Ilkaev⁶, M.V. Bolotin⁷, E.A. Roshchina⁸, E. Khakun⁹, D.A. Arkhipova¹⁰, E.V. Nurmukhamedova¹⁰, V.V. Reshetin¹¹, Yu.Yu. Bezvlasnaya¹², M. Lv^{13,14}, J. Sun^{13,14}, S. Zhang¹⁴⁻¹⁶, D.V. Larinov¹⁷, L. Calabrese⁵

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsouznaya St., Moscow 117997, Russia;

³Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;

⁴Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

⁵Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hospital of Bolzano (SABES-ASDAA), Teaching Hospital of the Paracelsus Medical Private University (PMU); Bolzano, Italy;

⁶N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁷Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy Boulevard, Moscow 115682, Russia;

⁸University of Mississippi Medical Center; Jackson, MS, USA;

⁹Medical Corps, Israel Defense Forces, Havat HaShomer, Israel;

¹⁰Department of Pathologic Anatomy, Odintsovo Regional Hospital; 5 Marshala Biryuzova St., Odintsovo, Moscow Region 143003, Russia;

¹¹Department of Pathologic Anatomy, Dolgoprudny Hospital; 2 Pavlova St., Dolgoprudny, Moscow Region 141704, Russia;

¹²V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

¹³Department of Oral and Maxillofacial – Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People’s Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China;

¹⁴National Center for Stomatology; National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai, China;

¹⁵Department of Oral and Cranio-Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People’s Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China;

¹⁶College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China;

¹⁷Department of Radiation Oncology, IRCCS Gruppo San Donato, MENA Branch, Italy

Contacts: Shalva Ramazovich Gvetadze shalvagvetadze@yandex.ru

A summary of clinical cases describing lesions of lingual lymph nodes in cancer of the tongue and the floor of the mouth is presented. For the first time, a revision of special anatomical terminology was performed on such material. Topographic and anatomical information on the intermuscular fascial spaces of the tongue and the floor of the oral cavity throughout which subgroups of lingual lymph nodes are distributed is provided.

Keywords: tongue cancer, floor of the mouth cancer, lingual lymph node, topographic-anatomic classification, regional metastasis

For citation: Gvetadze S.R., Mudunov A.M., Gazzini L. et al. The lingual lymph nodes in patients with tongue and floor of the mouth carcinoma: case reports summary and revision of the anatomical terminology. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):60–73. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-60-73>

Введение

Среди всех анатомических подотделов ротовой полости язык традиционно занимает лидирующее место по частоте локорегионарных рецидивов при плоскоклеточном раке (ПКР). Это характерно как для ранних ограниченных процессов cN0, так и для распространенных опухолей cN+. Текущие диагностические возможности в комбинации с общепринятыми подходами к планированию хирургического этапа лечения, к сожалению, не позволяют заметно изменить эти прогностические тенденции.

Как бывает в хирургии, клиническая проблема имеет анатомические предпосылки. Язык и подлежащие мягкие ткани дна полости рта (ДПР) располагают весьма густой дренажной лимфоваскулярной сетью. ДПР буквально пронизано сетью экстраорганальных лимфатических сосудов. Направляясь в подчелюстной и подподбородочный треугольники, пути оттока лимфы от подвижного отдела языка (передних двух третей) пролегают в вертикальном направлении через подъязычные клетчаточные межмышечные пространства. Посредством этих коллекторов осуществляется отток

от слизистых поверхностей языка, а также оболочек ДПР, челюстно-язычных желобков, язычных мышц и подъязычных слюнных желез (т. е. лимфа от 3 потенциальных первичных локализаций – собственно языка, ДПР и подъязычной слюнной железы). Перед достижением лимфатических узлов (ЛУ) 1-го эшелона – групп IA, IB и IIA по Robbins – часть из отводящих экстраорганных стволов прободает челюстно-подъязычную мышцу билатерально в нескольких местах: как правило, лимфатические сосуды проникают сквозь челюстно-подъязычную мышцу в передних отделах (соответствуют группе IA) и в задних отделах, кпереди от заднего края челюстно-подъязычной мышцы (соответствуют группам IB, IIA). По ходу абсорбирующих сосудистых коллекторов в этой зоне, предшествующей группам ЛУ 1-го эшелона (до втекания в группы IA, IB и IIA), нередко находятся язычные ЛУ (ЯЛУ) (lingual lymph nodes, LLN). Наиболее ранние анатомические описания этих непостоянных ЛУ имеются у P. Mascagni (1787) [1] и J. Henle (1868) [2].

В текущий момент ЯЛУ несправедливо обделены вниманием специалистов по опухолям головы и шеи. При этом условный термин «непостоянные ЛУ» не должен вызывать у читателя ошибочно поверхностного отношения, в действительности S.G. Ananian и соавт. в ходе анализа аутопсийного материала (средний возраст пациентов на момент смерти – 76,3 года) обнаружили минимум по 1 (23,8 %) ЯЛУ практически в каждом 4-м препарате [1–10].

По мнению ряда специалистов, обозначенные детали анатомии лимфатического русла, которые для большинства онкологов-хирургов, специализирующихся на опухолях головы и шеи, остаются малоизвестными, обуславливают неудовлетворительные результаты специализированного лечения рака языка и ДПР [11, 12]. П.А. Герцен (1928) называл данную анатомическую зону «лимфатическим болотом», в котором раковые клетки скапливаются в большом количестве и могут дать метастазы. Отмечая «плохую репутацию» рака языка, он подчеркивает, что причинами ее являются раннее и быстрое поражение лимфатического русла и «богатство лимфатической сети межмышечных пространств у основания языка и на дне полости рта» [13]. В международных англоязычных журналах имеются, хотя и редко цитируются, краткие, но подчеркивающие потенциальное онкологическое значение ЯЛУ рассуждения авторитетных специалистов. Так, J.A. Werner (2007) напрямую связывает высокий потенциал первичной опухоли к лимфогенному распространению с плотностью локальной лимфоваскулярной сети [14]. L. Calabrese и соавт. (2003), впоследствии предложившие способ резекции языка “compartment” и наглядно продемонстрировавшие его большую эффективность по сравнению с традиционной глосэктомией, за несколько лет до выхода в свет

описания данной хирургической методики отмечали, что в 22 хирургических препаратах, полученных при en-bloc-резекциях (непрерывная резекция языка, ДПР и клетчатки шеи) карцином языка стадии T2–4 обнаруживались ЯЛУ. Всего сообщалось о 5 ЯЛУ, 2 из которых были поражены метастазами ПКР [15–17].

С клинических позиций недооценка язычной регионарной лимфатической зоны в качестве источника рецидивов может быть следствием того обстоятельства, что при фактическом возникновении рецидива очаг зачастую располагается в глубине раневого ложа или под толщей тканей пересаженного/перемещенного лоскута и проявляется клинически, уже достигнув внушительных размеров. В таких ситуациях большинство выявленных хирургами рецидивов стадировалось как гТ-рецидив, и близкие края резекции и обширная инфильтрация первичной опухоли считаются условием его возникновения, при этом не рассматривается возможность развития рецидива из вторичного очага в ЯЛУ. Кроме этого, небольшой размер ЯЛУ (средние параметры – 4,1 × 2,8 мм, по данным S.G. Ananian и соавт.) и их анатомическая близость к первичному очагу (особенно при локализации в области ДПР) делают эти узлы особенно уязвимыми к стремительной инвазии и деструкции растущей опухолью. Это наблюдение, известное старым немецким авторам, было позднее подтверждено J.M. Dutton и соавт. [10, 18, 19]. В совокупности все данные факторы объясняют, почему проблема остается в значительной степени недооцененной и не освященной среди хирургов и специалистов, работающих с опухолями головы и шеи.

Помимо нашей статьи 2021 г. [20], в современных российских изданиях практически отсутствуют публикации, посвященные проблеме вторичных поражений ЯЛУ при ПКР языка и ДПР, хотя в мировой литературе накоплено немало сообщений, большинство из которых представлены описаниями единичных клинических наблюдений. Важно уточнить, что в русскоязычной специальной литературе первой половины XX в. могут быть найдены как весьма подробные описания анатомии, так и замечания о необходимости удаления ЯЛУ при раке языка [21–24]. Это в целом отображает международную научную литературу того периода, в которой после появления работ H. Küttner (1897) и G. Crile (1906) активно обсуждались подходы к хирургическому лечению рака языка и их анатомическое и физиологическое обоснование [24–28]. В руководствах и диссертациях советских анатомов Н.А. Семейной (1949), Р.А. Курбской (1959), И.М. Айзенштейна и Р.И. Худайбердыева (1963), В.Л. Темирова (1968), О.А. Машкова (1968) и других исследователей ЯЛУ включались в группу регионарных ЛУ языка. В них имеются протоколы анатомических исследований, которые содержат весьма подробные описания ЯЛУ с точки зрения анатомии регионарного лимфатического русла и топографической

анатомии [29–34]. В 1968 г. вышла работа Б.А. Рудявского «Рак языка», в которой хирургический метод рассматривался критически (в том числе имелись основанные именно на анатомических особенностях прямые указания на невозможность обеспечения абластичности вмешательства) и устанавливалась необходимость комбинированного с лучевой терапией подхода к лечению рака этого органа [35]. При этом следует заметить, что о комбинированном методе и его превосходстве над хирургическим лечением как основным видом терапии написано еще в 1935 г. в монографии А.А. Эпштейна (1935) [36]. Примечательно, что в отечественной литературе после (и, вероятно, вследствие) публикации Б.А. Рудявского сведения по анатомии ЯЛУ стали иметь весьма эпизодический и формальный характер, а описания клинических наблюдений поражения ЯЛУ при раке языка, как и рассуждения об их онкологической ценности при этом заболевании, отсутствуют до настоящего времени. На английском языке по ряду причин впервые после выхода американского издания монографии Н. Rouviere (1938) ЯЛУ стали упоминаться только в начале 70-х годов XX века [37–39].

В последние полтора десятилетия стали доступны результаты крупных ретроспективных и проспективных клинических исследований, указывающих на выраженное неблагоприятное прогностическое значение метастазов и очагов локорегионарного рецидива ЯЛУ [40–42]. Отдельными авторами предпринимались попытки то-

пографо-анатомического подразделения ЯЛУ на подгруппы [43, 44]. В 2023 г. стараниями нашего авторского коллектива была издана работа, в которой на базе анализа более 60 анатомических источников сформирована и предложена топографическая классификация ЯЛУ, уже получившая одобрительные отзывы в международных научных журналах [45–47]. Данная классификация основана на специфическом разделении ДПР и надподъязычной области на несколько межмышечных клетчаточных пространств: непарное срединное, парное промежуточное (содержит язычную артерию), парное боковое (содержит подъязычную железу) и дополнительные билатеральные парные зоны, соответствующие локализации глубокой доли подчелюстной железы (рис. 1).

Для устранения недостаточной осведомленности о ЯЛУ в диагностике и планировании терапии ПКР языка и ДПР профессиональное сообщество специалистов по заболеваниям головы и шеи должно пересмотреть концепцию 1-й линии лимфооттока (ЛУ 1-го эшелона) для подвижного отдела языка и ДПР. Именно ЯЛУ, предшествующие подподбородочным (IA группа) и подчелюстным (IB группа) ЛУ, следует рассматривать в качестве регионарных ЛУ 1-го эшелона для названных локализаций первичной опухоли (включая подъязычные железы). Вероятность вовлечения ЯЛУ в метастатический процесс должна рассматриваться клиницистом наравне с риском поражения ЛУ групп IA и IB – с тем же вниманием

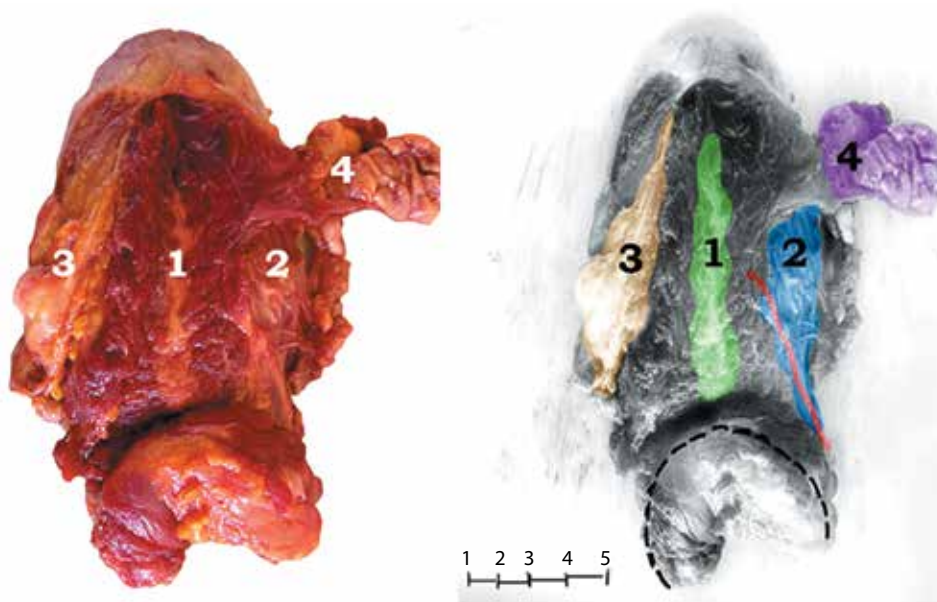


Рис. 1. Пространства языка и дна полости рта, содержащие подгруппы язычных лимфатических узлов. 1 – непарное срединное пространство; 2 – парное промежуточное пространство; 3 – парное латеральное пространство; 4 – область глубоких отделов подчелюстной слюнной железы
Fig. 1. Spaces of the tongue and floor of the mouth, containing subgroups of lingual lymph nodes. 1 – unpaired median space; 2 – paired intermediate space; 3 – paired lateral space; 4 – deep aspects of the submandibular gland

и объемом применяемых диагностических подходов и технологий.

Цель работы – обобщение всех описанных ранее клинических случаев поражения ЯЛУ при ПКР полости рта. Впервые эти данные были рассмотрены и распределены с учетом разработанной топографо-анатомической классификации, т.е. для каждого задокументированного случая в зависимости от расположения вовлеченных ЯЛУ проведено уточнение их топографической подгруппы соответственно сагиттальным межмышечным клетчаточным пространствам надподъязычной области.

Материалы и методы

Публикации, содержащие описания клинических случаев, выбирались путем последовательных поисков с применением определенных ключевых слов в научных базах данных PubMed, Google Scholar, Archive.org и J-STAGE. После первичного отбора источники исследовали (сначала анализировали названия и абстракты, затем – полный текст). Статьи, вызвавшие интерес, изучали дополнительно. С целью обеспечения распределения описанных ЯЛУ с метастатическими и рецидивными процессами согласно классификации (2023) в полнотекстовых документах выделялись параграфы, содержащие данные об анатомии, в первую очередь – о локализации и синтопии пораженных ЯЛУ, затем текст переводили. Для перевода с японского языка прибегали к помощи онлайн-переводчиков и chat GPT, обращались за комментариями к лингвисту. Полученные при работе с источниками данные с учетом общего контекста каждой статьи анализировались, оценивались и распределялись по 4 топографо-анатомическим подгруппам ЯЛУ.

К моменту написания настоящей статьи процесс переложения (адаптации к принятой отечественной терминологии) первоначально англоязычной терминологической базы нашей топографо-анатомической классификации (2023) не завершен, поэтому в сводной таблице используются оригинальные английские термины (табл. 1). В тексте для обозначения наименований подгрупп ЛУ на русском языке прибегали к транслитерации, что допускается положениями Terminologia Anatomica (1998) при переводе иностранных терминов [48]. Для большей наглядности и простоты запоминания приводятся краткие сведения по хирургической анатомии клетчаточных пространств и сагиттальных межмышечных щелей ДПР. Как уже было сказано, ЯЛУ распределены по этим пространствам, на чем базируется их топографо-анатомическая классификация. На рис. 1 макроскопически и графически демонстрируется строение пространств ДПР, которые обозначены цифрами от 1 до 4. В непарном срединном клетчаточном пространстве (пространство 1) расположены медианные ЯЛУ (the median LLN), в парном промежуточ-

ном пространстве (пространство 2) вдоль хода находящейся здесь язычной артерии – промежуточные ЯЛУ (the intermediate parahyoid LLN), дословно – околоподъязычные ЯЛУ (этот термин, введенный японскими авторами, выражает близость этих ЯЛУ к большому рогу подъязычной кости). В парном латеральном пространстве (пространство 3) локализуются латеральные околожелезистые/параглангулярные сублингвальные ЯЛУ (the lateral paraglandular sublingual LLN – термин, отражающий локализацию ЯЛУ вблизи подъязычной слюнной железы). Парное боковое пространство (пространство 4) включает глубокую долю подчелюстной слюнной железы и простирается по глубокой верхнемедиальной поверхности этой железы, фактически занимая промежуток между задними отделами челюстно-язычного желобка и глубокими слоями подчелюстного треугольника. Тут обнаруживаются латеральные околожелезистые субмандибулярные ЯЛУ (the lateral paraglandular submandibular LLN – термин, отражающий локализацию ЯЛУ вблизи подчелюстной слюнной железы, у глубокой доли и на глубокой верхнемедиальной поверхности).

В исследование включены публикации, которые по структуре и методологии относятся строго к случаям из клинической практики (в международной литературе – case report). Наш выбор не рассматривать имеющиеся довольно крупные (по клинко-морфологической базе) проспективные и ретроспективные работы в первую очередь продиктован отсутствием в них зачастую четкого топографо-анатомического подразделения ЯЛУ.

Результаты

В анализ включены 23 работы (см. табл. 1), опубликованные с 1985 по 2021 г. Из них 13 источников были на английском языке, 10 – на японском. В публикациях содержатся описания 28 подтвержденных случаев поражения ЯЛУ. Расположенные в пространстве 1 медианные ЯЛУ поражены у 4 больных (впервые описано в 1985 г. S. Ozeki и соавт. [49]), находящиеся в пространстве 2 промежуточные (parahyoid) ЯЛУ – у 6 (впервые описано в 1989 г. K. Omura и соавт. [50]), расположенные в пространстве 3 латеральные сублингвальные ЯЛУ – у 20 (впервые описано в 1985 г. S. Ozeki и соавт. [48]), локализующиеся в пространстве 4 латеральные субмандибулярные ЯЛУ – у 5 больных (наиболее раннее описание принадлежит M. Umeda и соавт. [51]).

Обсуждение

Отправной точкой нового этапа исследований, посвященных ЯЛУ, послужила статья японских авторов S. Ozeki и соавт., в которой приводились подробные описания 3 клинических случаев поражения ЯЛУ при раке языка, анамнез, хронология лечебно-диагностических мероприятий и показатели выживаемости [48]. Затем

Таблица 1. Описание клинических случаев поражения язычных лимфатических узлов (ЯЛУ) при плоскоклеточном раке (ПКР) языка и дна полости рта (ДПР)
Table 1. Clinical case reports describing lingual lymph nodes (LLN) lesions in squamous cell cancer (SCC) of the tongue and floor of the mouth (FOM)

Источник Reference	Клиниче- ский случай Clinical case	Клинические данные Clinical data	Терминология ЯЛУ, используемая в публикации LLN terminology used in the publication	Классификация ЯЛУ (2023) LLN classification (2023)
S. Ozeki и соавт., 1985 [49] S. Ozeki et al., 1985 [49]	1	Мужчина, 49 лет, с ПКР боковой поверхности языка с инвазией в корень языка, T3N3M0. Во время операции обнаружен и резецирован 1 увеличенный средний ЯЛУ A 49-year-old male with SCC of the lateral tongue surface with invasion to the base of the tongue, T3N3M0. During surgery an enlarged median LLN was spotted and resected	Медианный ЯЛУ Median LLN	Медианный ЯЛУ, П-1 Median LLN, S-1
	2	Мужчина, 54 лет, с ПКР боковой поверхности языка, T1N0M0. В хирургическом препарате обнаружен 1 латеральный ЯЛУ с экстракапсулярным распространением A 54-year-old male with SCC of lateral lingual surface T1N0M0. One lateral LLN with extracapsular spread encountered in the surgical specimen	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
	3	Мужчина, 63 лет, с ПКР боковой поверхности языка, T2N1M0. В хирургическом препарате выявлен 1 латеральный ЯЛУ A 63-year-old male with SCC of the margin of the tongue, T2N1M0. One lateral LLN identified in the surgical specimen	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
Y. Nonma и соавт., 1986 [52] Y. Nonma et al., 1986 [52]	4	Мужчина, 77 лет, с ПКР нижнебоковой поверхности языка, T2N0M0. Очагами локорегионарного рецидива послужили 2 латеральных ЯЛУ A 77-year-old male with SCC of the inferior later tongue margin, T2N0M0. Two lateral LLNs represented foci of locoregional recurrence	Латеральные ЯЛУ (n = 2) Lateral LLN (n = 2)	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
K. Omura и соавт., 1989 [50] K. Omura et al., 1989 [50]	5	Мужчина, 54 лет, с ПКР боковой поверхности языка, T2N0. Во время операции обнаружен 1 ЯЛУ у большого рога подъязычной кости A 54-year-old male with SCC of lateral tongue, T2N0. One LLN at the greater cornu of the hyoid spotted during surgery	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Промежуточный околоподъязычный ЯЛУ, П-2 Intermediate para-hyoid LLN, S-2
N. Hayashi и соавт., 1992 [53] N. Hayashi et al., 1992 [53]	6	Мужчина, 57 лет, с рецидивом рака языка. В хирургическом препарате, полученном в ходе непрерывной резекции, обнаружен 1 срединный ЯЛУ с метастазом A 57-year-old man with recurrent tongue SCC. After an in-continuous resection one metastatic median LLN was found in the surgical specimen	Медианный ЯЛУ Median LLN	Медианный ЯЛУ, П-1 Median LLN, S-1
Y. Kimura и соавт., 1993 [54] Y. Kimura et al., 1993 [54]	7	Женщина, 41 года, с раком языка, T3N2b. Обнаружен рецидив в контралатеральном боковом ЯЛУ A 41-year-old female patient with SCC of the tongue (T3N2b) developed a recurrence in a contralateral lateral sublingual LLN	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
H. Kitada и соавт., 1999 [55] H. Kitada et al., 1999 [55]	8	Мужчина, 73 лет, с ПКР боковой поверхности языка, T3N2bM0. В ходе предоперационных КТ и МРТ заподозрен 1 метастатический латеральный ЯЛУ A 73-year-old male with SCC of the lateral lingual margin, T3N2bM0. One metastatic lateral LLN suspected during preoperative CT and MRI	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Источник Reference	Клинический случай Clinical case	Клинические данные Clinical data	Терминология ЯЛУ, используемая в публикации LLN terminology used in the publication	Классификация ЯЛУ (2023) LLN classification (2023)
J.M. Dutton и соавт., 2002 [18] J.M. Dutton et al., 2002 [18]	9	Мужчина, 73 лет, с ПКР боковой поверхности языка, T2N2b. В операционном образце выявлены 2 пораженных ЯЛУ A 73-year-old male with SCC of the lateral lingual margin, T2N2b. In the surgical specimen two positive LLNs were identified	Латеральные ЯЛУ (n = 2) Lateral LLN (n = 2)	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
2002, Y. Ohira и соавт., 2001 [56] Y. Ohira et al., 2002 [56]	10	Мужчина, 28 лет, с ПКР боковой поверхности языка, T2N1M0. В ходе предоперационных КТ и МРТ выявлен 1 метастатический латеральный ЯЛУ A 28-year-old male with SCC of the later tongue margin, T2N1M0. One metastatic lateral LLN identified on preoperative CT and MRI	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
Y. Arjji и соавт., 2006 [57] Y. Arjji et al., 2006 [57]	11	Мужчина, 65 лет, с ПКР боковой поверхности языка, T1N0M0. Диагностировано поражение медианного ЯЛУ A 65-year-old male with SCC of the lateral surface of the tongue, T1N0M0 was diagnosed with a lesion of a median LLN	Медианный ЯЛУ Median LLN	Медианный ЯЛУ, П-1 Median LLN, S-1
W. Han и соавт., 2008 [58] W. Han et al., 2008 [58]	12	Мужчина, 46 лет, с ПКР боковой поверхности языка, сT2N0M0. Во время операции при анализе замороженных срезов обнаружены 2 ЯЛУ с метастатическим поражением A 46-year-old male with SCC of the lateral lingual margin, сT2N0M0. Two LLN noted during surgery showed metastasis on frozen section analysis	Латеральный ЯЛУ (n = 2) Lateral LLN (n = 2)	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
K. Kawahara и соавт., 2008 [59] K. Kawahara et al., 2008 [59]	13	Мужчина, 56 лет, с ПКР боковой поверхности языка, сT3N0M0. Интраоперационно путем пальпации обнаружен 1 метастатический латеральный ЯЛУ A 56-year-old male with SCC of the lateral tongue, сT3N0M0. One metastatic lateral LLN was detected intraoperatively by palpation	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
M. Umeda и соавт., 2009 [51] M. Umeda et al., 2009 [51]	14	Мужчина, 62 лет, с ПКР переднего отдела дна полости рта, T3N2M0. В ходе КТ и МРТ визуализирован увеличенный нижний ЯЛУ A 62-year-old male with SCC of the anterior floor of the mouth, T3N2cM0. CT and MRI visualized an enlarged LLN	Латеральный ЯЛУ, Lateral LLN	Латеральный субмандибулярный (парагландулярный) ЯЛУ, П-4 Lateral submandibular (paraglandular) LLN, S-4
M. Ando и соавт., 2010 [60] M. Ando et al., 2010 [60]	15	Мужчина, 62 лет, с ПКР ДПР, T3N2M0. В ходе КТ и МРТ визуализирован увеличенный ЯЛУ A 62-year-old male with SCC of the anterior FOM, T3N2cM0. CT and MRI visualized an enlarged LLN	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Латеральный сублингвальный (парагландулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
	16	Мужчина, 63 лет, с ПКР ДПР и корня языка. В ходе МРТ выявлены 3 увеличенных ЯЛУ. В хирургическом макропрепарате обнаружен 3 ЯЛУ в тесном контакте с подъязычной железой и 1 ЯЛУ у начала язычной артерии. Всего обнаружено 4 ипсилатеральных ЯЛУ, каждый с метастазом A 63-year-old male with FOM and root of the tongue SCC, three enlarged nodes shown on MRI. Three LLNs in close contact with sublingual gland and one at the root of lingual artery were encountered in the specimen	3 латеральных ЯЛУ, 1 околоязычный ЯЛУ, 3 lateral LLNs, 1 parahyoid LLNs	3 латеральных сублингвальных (парагландулярных) ЯЛУ, П-3, 1 промежуточный околоязычный ЯЛУ, П-2 3 lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3, 1 Intermediate parahyoid LLN, S-2

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Источник Reference	Клиниче- ский случай Clinical case	Клинические данные Clinical data	Терминология ЯЛУ, используемая в публикации LLN terminology used in the publication	Классификация ЯЛУ (2023) LLN classification (2023)
T. Zhang et al., 2011 [61] T. Zhang и соавт., 2011 [61]	17	Женщина, 47 лет, с ПКР боковой поверхности языка, сT1N0M0. Перенесла 3 операции. Через 7 мес после первой операции в ходе позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, заподозрено поражение ЯЛУ, проведена вторая операция и адъювантная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 60 Гр. Через 6 мес выполнено третье хирургическое вмешательство по поводу обширного локорегионарного рецидива A 47-year-old female with ventral lingual surface SCC cT1N0M0 received three operations. 7 months after first surgery PET-CT suspected LLN lesion; second surgery and adjuvant 60 Gy radiotherapy were carried out; and (c) After 6 months the third intervention was performed for extensive locoregional recurrence	Латеральный подъязычный ЯЛУ Lateral sublingual LLN	Латеральный сублингвальный (параглангулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
	18	Мужчина, 42 лет, с ПКР боковой поверхности языка, T2N0M0. Операционный препарат содержал 1 метастаз ЯЛУ с экстракапсулярным распространением A 42-year-old man with ventral lingual surface SCC, T2N0M0. Surgical specimen contained one LLN metastasis with extracapsular spread	Латеральный подъязычный ЯЛУ Lateral sublingual LLN	Латеральный сублингвальный (параглангулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
M. Saito и соавт., 2012 [62] M. Saito et al., 2012 [62]	19	Женщина, 81 года, с ПКР боковой поверхности языка, T2N0. В ходе КТ-лимфографии выявлен 1 метастатический латеральный ЯЛУ A 81-year-old female with lateral margin of the tongue SCC, T2N0. CT-lymphography revealed a metastatic lateral LLN	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Латеральный сублингвальный (параглангулярный) ЯЛУ, П-4 Lateral submandibular (paraglandular) LLN, S-4
K. Saida и соавт., 2014 [63] K. Saida et al., 2014 [63]	20	Мужчина, 57 лет, с ПКР десны нижней челюсти слева, сT2N2bM0. При предоперационном КТ и МРТ выявлены ЯЛУ. Проведены расширенная резекция и адъювантная химиолучевая терапия. Более 6 лет без рецидива A 57-year-old male with cT2N2bM0 SCC of the left lower gingiva. Extended resection with postoperative chemoradiotherapy. No evidence of recurrence during more than 6 years	Латеральные ЯЛУ (n = 2) Lateral LLN (n = 2)	Латеральный субмандибулярный (параглангулярный) ЯЛУ, П-4 (n = 2) Lateral submandibular (paraglandular) LLN, S-4 (n = 2)
Y. Watanabe и соавт., 2016 [64] Y. Watanabe et al., 2016 [64]	21	Мужчина, 70 лет, с ПКР боковой поверхности языка слева, сT2N0M0. На 8-м месяце после хирургического лечения при КТ с контрастированием обнаружен метастаз в ЛУ, расположенном над большим рогом подъязычной кости слева. Спустя 6 мес пациент умер от прогрессирования основного заболевания A 70-year-old man with a T2N0M0 SCC of the left lateral tongue margin SCC. 8 months after surgery, a contrast-enhanced CT scan revealed a metastasis in a lymph node located above the greater cornu of the hyoid bone on the left. He died 6 months later from disease progression	Боковой ЯЛУ Parahyoid LLN	Промежуточный околоподъязычный ЯЛУ, П-2 Intermediate parahyoid LLN, S-2
	22	Мужчина, 79 лет, с ПКР боковой поверхности языка слева, сT2N0M0. На 7-м месяце после хирургического лечения при КТ с контрастированием обнаружен метастаз в ЛУ, расположенном над большим рогом подъязычной кости слева, и второй метастатический очаг в томографически глубоком яремном ЛУ. Спустя 3 мес от обнаружения рецидива пациент умер от прогрессирования основного заболевания	Боковой ЯЛУ Parahyoid LLN	Промежуточный околоподъязычный ЯЛУ, П-2 Intermediate parahyoid LLN, S-2

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Источник Reference	Клиниче- ский случай Clinical case	Клинические данные Clinical data	Терминология ЯЛУ, используемая в публикации LLN terminology used in the publication	Классификация ЯЛУ (2023) LLN classification (2023)
Y. Watanabe и соавт., 2016 [64] Y. Watanabe et al., 2016 [64]	22	A 79-year-old man with a T2N0M0 SCC of the left lateral tongue margin SCC. 7 months after surgery, a contrast-enhanced CT scan revealed a metastasis in the left supra-major hyoid node and a second metastatic lesion in the homolateral deep jugular node. 3 months after the discovery of a recurrence, he died from disease progression	Боковой ЯЛУ Parahyoid LLN	Промежуточный околоподъязычный ЯЛУ, П-2 Intermediate parahyoid LLN, S-2
T. Suzuki и соавт., 2017, [65] T. Suzuki et al., 2017 [65]	23	Мужчина, 41 года, с ПКР боковой поверхности языка слева, T4aN2bM0. Через 3 нед после операции выявлен метастаз в ЯЛУ сбоку от большого рога подъязычной кости A 41-year-old male with T4aN2bM0 SCC of the left lateral lingual margin. At three weeks postoperatively, metastasis to the LLN lateral to the greater horn of the hyoid was identified	Боковой ЯЛУ Parahyoid LLN	Промежуточный околоподъязычный ЯЛУ, П-2 Intermediate parahyoid LLN, S-2
I. Kaya и соавт., 2017 [66] I. Kaya et al., 2017 [66]	24	Мужчина, 57 лет, с локализованным ПКР центрального отдела дна полости рта, T1N0M0. Образец первичной резекции содержал 1 метастатический ЯЛУ A 57-year-old male with localized midline floor of the mouth SCC, T1N0M0. The primary site resection specimen contained 1 metastatic LLN	Латеральный подъязычный ЯЛУ Lateral sublingual LLN	Латеральный сублингвальный (параглангулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral submandibular (paraglandular) LLN, S-3
N. Nishio и соавт., 2017 [67] N. Nishio et al., 2017 [67]	25	Женщина, 48 лет, с ПКР боковой поверхности языка слева. Через 9 мес после глоссектомии при контрольном ультразвуковом исследовании заподозрено поражение LLN. Выполнена расширенная непрерывная резекция. После 5 лет наблюдения не выявлено признаков местного и регионарного рецидивов или отдаленных метастазов A 48-year-old left lateral edge of the tongue SCC. Nine months after glossectomy, a LLN lesion suspected during follow-up ultrasound. Extended Wide in-continuous resection. After 5 years of follow-up, there was no evidence of local or regional recurrence or distant metastasis	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Промежуточный околоподъязычный ЯЛУ, П-2 Intermediate parahyoid LLN, S-2
J. Bang и соавт., 2020 [68] J. Bang et al., 2020 [68]	26	Мужчина, 41 года, с ПКР левой заднебоковой поверхности языка. При частичной глоссектомии и лимфодиссекции выявлен и удален измененный ЯЛУ. Выполнена адъювантная химиолучевая терапия. В течение 3-летнего динамического наблюдения признаков рецидива не отмечено A 41-year-old male, SCC on the left posterolateral aspect of the tongue. A partial glossectomy and supraomohyoid neck dissection were planned. Intraoperative ultrasound detected a LLN lesion. Adjuvant chemoradiotherapy was reached out. After 3 years of follow-up, there was no evidence of locoregional recurrence or distant metastasis	Латеральный ЯЛУ Lateral LLN	Латеральный сублингвальный (параглангулярный) ЯЛУ, П-3 Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
K. Eguchi и соавт., 2020 [69] K. Eguchi et al., 2020 [69]	27	Мужчина, 55 лет, с ПКР боковой поверхности языка, cT4aN0M0. Во время первичной операции обнаружен твердый медиальный ЯЛУ в язычной перетордке, после чего пациенту установлена стадия pT4aN2b. Через 6 мес из-за контралатерального регионарного рецидива проведена вторая операция. Через 14 мес после первого хирургического вмешательства диагностированы множественные отдаленные метастазы	Медианный ЯЛУ Median LLN	Медианный ЯЛУ, П-1 Median LLN, S-1

Окончание табл. 1
End of table 1

Источник Reference	Клиниче- ский случай Clinical case	Клинические данные Clinical data	Терминология ЯЛУ, используемая в публикации LLN terminology used in the publication	Классификация ЯЛУ (2023) LLN classification (2023)
К. Eguchi и соавт., 2020 [69] K. Eguchi et al., 2020 [69]	27	A 55-year-old male with lateral tongue margin SCC cT4aN0M0. During primary surgery an enlarged median LLN within the lingual septa was encountered, after that he was staged as pT4aN2b. Six months later a contralateral regional recurrence lead to a second extended surgery. 14 months after the primary intervention was diagnosed with multiple distant disease	Медианный ЯЛУ Median LLN	Медианный ЯЛУ, П-1 Median LLN, S-1
М. Suzuki и К. Eguchi, 2021 [70] M. Suzuki and K. Eguchi, 2021 [70]	28	Мужчина, 59 лет, с ПКР правой боковой поверхности языка. Интраоперационно обнаружен и удален увеличенный, плотный ЯЛУ вдоль хода подъязычного нерва, позади медиальной поверхности подчелюстной железы A 59-year-old male with right margin of the tongue SCC, intraoperatively a firm LLN along the hypoglossal nerve behind the medial surface of the submandibular gland was spotted and the mass was resected independently	Латеральный ЯЛУ, расположенный латеральнее подъязычно- язычной мышцы, позади подчелюстной железы Lateral LLN located lateral to hyoglossal muscle behind the submandibular gland	Латеральный субмандибулярный (пара- глангулярный) ЯЛУ, П-4 Lateral submandibular (paraglandular) LLN, S-4

Примечание. ПКР – плоскоклеточный рак; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; П-1 – прострaнство 1; П-2 – прострaнство 2; П-3 – прострaнство 3; П-4 – прострaнство 4.

Note. SCC – squamous cell carcinoma; CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; S-1 – space 1; S-2 – space 2; S-3 – space 3; S-4 – space 4.

было опубликовано несколько работ японских авторов, в которых сообщалось о клинических наблюдениях поражения ЯЛУ [48–55]. Статья J.M. Dutton и соавт. (2002) подстегнула интерес к ЯЛУ в международной периодике и следом за несколькими описаниями отдельных пациентов в свет стали выходить ретро- и проспективные исследования, посвященные проблеме ЯЛУ при раке языка и ДПР, в первую очередь от исследовательских коллективов из КНР. В данных работах сообщалось о выраженном негативном прогностическом влиянии метастазов в ЯЛУ [18, 40–42]. Эти обстоятельства диктуют необходимость повышения осведомленности клиницистов о возможном поражении ЯЛУ при раке подвижной части языка и ДПР, что, в свою очередь, требует широкого внедрения топографо-анатомической классификации ЯЛУ в клиническую практику.

До недавнего времени практически все сведения по хирургической анатомии, в том числе топографическую классификацию, зарубежные авторы заимствовали преимущественно из пособий первой половины XX в. Чаще всего в роли первоисточника выступала монография Н. Rouvière «Anatomie des lymphatiques de l'homme», изданная в 1932 г. в Париже. Англоязычная версия этой работы, на которую в основном и приводятся ссылки, появилась в дополненном переводе в 1938 г. [37]. Как и в прочих, порой не менее информативных, классических фундаментальных монографиях по анатомии лимфатической системы ЯЛУ подразделялись на срединные (медианные) и боковые (латеральные). Однако по мере накопления клинического опыта становилось очевидным, что ЯЛУ могут локализоваться в 4 различных зонах: 1) между внутренними поверхностями подбородочно-язычных и подбородочно-подъязычных мышц; 2) между боковыми поверхностями названных мышц и внутренними сторонами подъязычно-язычных мышц вдоль хода языч-

ных артерий; 3) вблизи подъязычных слюнных желез; 4) вблизи подчелюстной слюнной железы – в области ее глубокой медиальной поверхности или глубокой доли (см. рис. 1). Названные анатомические особенности стали основанием для разработки топографо-анатомической классификации, вышедшей в 2023 г. [45]. В связи с этим и возникла необходимость ревизии накопленной информации с целью уточнения топографо-анатомической принадлежности ЯЛУ.

Заключение

Приведенные в настоящей статье сведения по анатомии и терминологии ЯЛУ, а также клиническим аспектам их вторичного поражения при раке языка и ДПР должны, на наш взгляд, повысить внимание хирургов, специализирующихся на опухолях головы и шеи, к этой регионарной группе ЛУ. Поскольку ЯЛУ такого внимания лишены, мы настаиваем на необходимости обследования *каждого* пациента с раком языка и ДПР на предмет наличия ЯЛУ и их потенциального вовлечения в опухолевый процесс. Эта оценка должна проводиться с использованием пальпации и методов визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование) до операции, во время хирургического вмешательства и в ходе послеоперационного наблюдения. Непременно следует отказаться от восприятия поражения ЯЛУ как клинически незначимого или редкого наблюдения.

Существующие в настоящее время клинические, патолого-анатомические и инструментально-лучевые протоколы следует пересмотреть и дополнить с включением ЯЛУ в стандартные схемы обследования и лечения пациентов с раком языка и ДПР. Аспекты терминологии, изложенные в настоящей статье, направлены на упорядочение клинических подходов к документированию, классификации и описанию опухолевых поражений ЯЛУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mascagni P. Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia. Siena, 1787. (In Latin).
2. Henle J. Handbuch der Gefäßlehre des Menschen. Braunschweig: Druck und Verlag von Friedrich Vieweg und Sohn, 1868. P. 427. (In German).
3. Abe M., Murakami G., Noguchi M. Afferent and efferent lymph-collecting vessels of the submandibular nodes with special reference to the lymphatic route passing through the mylohyoid muscle. *Head Neck* 2003;25(1):59–66. DOI: 10.1002/hed.10188
4. Küttner H. Über die Lymphgefäße und Lymphdrüsen der Zunge mit Beziehung auf die Verbreitung des Zungencarcinomas. *Beitr Klin Chir* 1897;21:732. (In German).
5. Sicher H., Tandler J. Anatomie für Zahnärzte. Wien: Verlag von Julius Springer, 1928. Pp. 240–247. (In German).
6. Некрасов С.М. Лимфатические узлы шеи и головы. Смоленск, 1938. С. 106–107.
Nekrasov S.M. Lymph nodes of the neck and head. Smolensk, 1938. Pp. 106–107. (In Russ.).
7. Смирнов В.Г. Хирургическая анатомия дна полости рта: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1968. 298 с.
Smirnov V.G. Surgical anatomy of the floor of the mouth: Doctoral dissertation. Moscow, 1968. 298 p. (In Russ.).
8. Машков О.А. Анатомия и топография лимфатических сосудов и регионарных лимфатических узлов языка взрослого человека: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1968. 10 с.
Mashkov O.A. Anatomy and topography of lymphatic vessels and regional lymph nodes of the adult human tongue: Doctoral dissertation. Moscow, 1968. (In Russ.).
9. Robbins K.T., Shaha A.R., Medina J.E. et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(5):536–8. DOI: 10.1001/archotol.134.5.536
10. Ananian S.G., Gvetadze S.R., Ilkaev K.D. et al. Anatomic-histologic study of the floor of the mouth: the lingual lymph nodes. *Jpn J of Clin Oncol* 2015;45(6):547–54. DOI: 10.1093/jjco/hyv029
11. Tagliabue M., Gandini S., Maffini F. et al. The role of the T-N tract in advanced stage tongue cancer. *Head Neck* 2019;41(8):2756–67. DOI: 10.1002/hed.25761
12. Дунаевский В.А., Шеломенцев Ю.А. Предопухольные заболевания и злокачественные опухоли слизистых оболочек полости рта. Л.: Медицина, 1986. 184 с.
Dunaevsky V.A., Shelomentzev Yu.A. Precancerous diseases and malignant tumours of the mouth. Leningrad: Meditsina, 1986. 184 p. (In Russ.).
13. Герцен П.А. О раке языка. Новый хирургический архив 1928;16(63):357.
Herzen P.A. On cancer of the tongue. *Noviy Khirurgicheskiy Arkhiv* = *New Surgical Archive* 1928;16(63):357. (In Russ.).
14. Werner J.A. Patterns of metastasis in head and neck cancer. In: *Cancer metastasis and the lymphovascular system: basis for rational therapy*. Ed. by S.P.L. Leong. New York: Springer, 2007.
15. Calabrese L., Renne G., De Cicco C., Chiesa F. Metastatic cancer to the floor of mouth: the lingual lymph nodes. *Head Neck* 2003;25(4):341–2. DOI: 10.1002/hed.10259
16. Calabrese L., Bruschini R., Giugliano G. et al. Compartmental tongue surgery: long term oncologic results in the treatment of tongue cancer. *Oral Oncol* 2011;47(3):174–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.12.006
17. Calabrese L., Tagliabue M., Grammatica A. et al. Compartmental tongue surgery for intermediate-advanced squamous cell carcinoma: a multicentric study. *Head Neck* 2023;45(11):2862–73. DOI: 10.1002/hed.27517
18. Dutton J.M., Graham S.M., Hoffman H.T. Metastatic cancer to the floor of mouth: the lingual lymph nodes. *Head Neck* 2002;24(4):401–5. DOI: 10.1002/hed.10026
19. Bastert H. Beitrag zur Art der Verbreitung der Metastasen des Zungencarcinoms. *Stadthagen*, 1895. (In German).
20. Гветадзе Ш.Р., Рошина Е.А., Мудунов А.М. и др. К вопросу терминологии и топографической классификации язычных лимфатических узлов. *Опухоли головы и шеи* 2021;11(4):86–96. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-86-96
Gvetadze S.R., Roshchina E.A., Mudunov A.M. et al. On terminology and topographic classification of the lingual lymph nodes. *Opukholi golovy i shei* = *Head and Neck Tumors* 2021;11(4): 86–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-86-96
21. Зыков В.М. К вопросу вырезания рака языка. *Хирургия* 1901;52:1–6.
Zykov V.M. On resection of tongue cancer. *Khirurgiya* = *Surgery* 1901;52:1–6. (In Russ.).
22. Таренецкий А.И. Нормальная анатомия. Лекции. Санкт-Петербург, 1901.
Tarenetskiy A.I. Normal anatomy. Lectures. Saint Peterburg, 1901. (In Russ.).
23. Зильберберг Я.В. Злокачественные опухоли языка. В кн.: Клиника злокачественных опухолей. Руководство для врачей. Под ред. М.И. Лифшица и А.В. Мельникова. Харьков, 1930.
Zilberberg Ya.V. Malignant tumors of the tongue. In: *Clinic of malignant tumors. a guide for physicians*. Ed. by M.I. Lifshitz, A.V. Melnikov. Kharkiv, 1930. (In Russ.).
24. Crile G. Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on 132 operations. *JAMA* 1906;47:1780–5.
25. Bartels P. Zum Verständnis der Verbreitungsmöglichkeiten der Zungenkrebses. *Anat Anz* 1907;31(13):330–4.
26. Jamieson K.J., Dobson J.F. The lymphatics of the tongue: With particular reference to the removal of lymphatic glands in cancer of the tongue. *Br J Surg* 1920;8:80–7.
27. Roux-Berger J. Le curage des ganglions du cou dans le cancer de la langue. *Presse Medical* 1927;56:881–91. (In French).
28. Schürch O., Fehr A. Zur frage der operativen behandlung von halsdrüsenmetastasen bei bösartigen geschwülsten der mundhöhle und der oberen luftwege. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 1939;251:641–72. (In German).
29. Курбская Р.А. Направления и слияния лимфатических сосудов некоторых органов головы и шеи: Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1960. 367 с.
Kurbskaya R.A. Directions and fusions of lymphatic vessels of some organs of the head and neck: Doctoral dissertation. Leningrad, 1960. 367 p. (In Russ.).
30. Семеина Н.А. Пути оттока лимфы от щитовидной железы и языка у человека: Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1949. 298 с.
Semeina N.A. Directions of lymphatic drainage of the thyroid gland and the tongue in human: Doctoral dissertation. Ivanovo, 1949. 298 p. (In Russ.).
31. Айзенштейн И.М., Худайбердыев Р.И. Хирургическая анатомия челюстно-лицевой области и шеи: учебное пособие. Ташкент: Медгиз УзССР, 1963. 94 с.
Aizenshtein I.M., Khudaiberdyev R.I. Surgical anatomy of maxillofacial region and neck: study guide. Tashkent: Medgiz UzSSR, 1963. 94 p. (In Russ.).
32. Темиров В.Л. Отводящие лимфатические сосуды околоушной, подчелюстной и подъязычной слюнных желез и их связь с коллекторными лимфатическими сосудами и венозной системой: Дис. ... канд. мед. наук. Махачкала, 1968.
Temirov V.L. Efferent lymphatic vessels of the parotid, submandibular and sublingual salivary glands and their relationship to the collector lymphatic vessels and the venous system: Doctoral dissertation. Makhachkala, 1968. (In Russ.).
33. Золотко Ю.Л. Атлас топографической анатомии человека. Ч. 1. Голова и шея. М.: Медицина, 1964. 155 с.

- Zolotko Yu.L. Atlas of regional human anatomy. Vol. 1. The Head and Neck. Moscow: Medicine Publishing, 1964. 155 p. (In Russ.).
34. Андришин Ю.Н., Выренков Ю.Е. Лимфатическая система головы и шеи: учебное пособие. М., 1967. Andryushin Yu.N., Vyrenkov Yu.E. Lymphatic system of the head and neck: study guide. Moscow, 1967. (In Russ.).
 35. Рудявский Б.А. Рак языка. М., 1968. Rudyavsky B.A. Cancer of language, Moscow, 1968. (In Russ.).
 36. Эпштейн А.А. Рак языка. Ленинград: ОГИЗ, 1935. Epstein A.A. Cancer of the tongue. Leningrad: OGIZ, 1935. (In Russ.).
 37. Rouviere H. Anatomy of the human lymphatic system. Michigan, Ann Arbor: Edwards Brother, Inc., 1938.
 38. Edwards L.F., Gaughran G.R. Concise anatomy. 3rd edn. New York: McGraw-Hill Book Company, 1971.
 39. Haagensen C.D., Feind C.R., Herter F.P. et al. Lymphatics in Cancer. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1972.
 40. Jia J., Jia M.Q., Zou X.H. Lingual lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and the floor of the mouth. *Head Neck* 2018;40(11):2383–8. DOI: 10.1002/hed.25340
 41. Fang Q., Li P., Qi J. et al. Value of lingual lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Laryngoscope* 2019;129(11):2527–30. DOI: 10.1002/lary.27927
 42. Kikuchi M., Harada H., Asato R. et al. Lingual lymph node metastases as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma – a retrospective multicenter study. *Medicina* 2021;57(4):374. DOI: 10.3390/medicina57040374
 43. Hoffman G.R., Eisenberg R.L. Sublingual compartment resection for the management of squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth. *J Head Neck Surg* 2020;2(1):83–91. DOI: 10.36959/605/545
 44. Suzuki M., Eguchi K., Ida S. Lateral lingual lymph node metastasis in tongue cancer and the clinical classification of lingual lymph nodes. *J Jpn Soc Head Neck Surg* 2016;26:71–8. (In Japan). DOI: 10.5106/jjshns.26.71
 45. Gvetadze S.R., Mudunov A.M., Roshchina E.A. et al. Surgical anatomy of the lingual lymph nodes: systematic literature analysis and proposition for topographic classification. *Surg Radiol Anat* 2023;45(3):227–39. DOI: 10.1007/s00276-023-03078-y
 46. Gazzini L., Abousiam M., Fazio E. et al. Comment on “Surgical anatomy of the lingual lymph nodes: systematic literature analysis and proposition for topographic classification”. *Surg Radiol Anat* 2023;45(8):999–1000. DOI: 10.1007/s00276-023-03186-9
 47. Evans M., Bonomo P., Chan P.C. et al. Post-operative radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: Review of the data guiding the selection and the delineation of post-operative target volumes. *Radiother Oncol* 2025;207:110880. DOI: 10.1016/j.radonc.2025.110880
 48. Международная анатомическая терминология. Под ред. Л.Л. Колесникова. М.: Медицина, 2003. Terminologia Anatomica. International anatomical terminology. Ed. by L.L. Kolesnikov. Moscow: Meditsine, 2003. (In Russ.).
 49. Ozeki S., Tashiro H., Okamoto M. et al. Metastasis to lingual lymph node in carcinoma of the tongue. *J Maxillofac Surg* 1985;13(6):277–81. DOI: 10.1016/s0301-0503(85)80064-3
 50. Omura K., Takemiya S., Shimada F., Hayashi N. Lingual node metastasis from tongue cancer: report of a case. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1989;35:996–1000. (In Japan).
 51. Umeda M., Minamikawa T., Shigeta T. et al. Metastasis to the lingual lymph node in patients with squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: a report of two cases. *Kobe J Med Sci* 2010;55:E67–72.
 52. Honma Y., Kinoshita Y., Asano N. et al. Metastasis to the lingual lymph node in carcinoma of the tongue: report of a case. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1986;32:1522–4. (In Japan).
 53. Hayashi N., Okamura H., Tanaka H. et al. Median lingual lymph node metastasis from tongue cancer. Report of a case. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1992;38:140–1. (In Japan).
 54. Kimura Y., Seki K., Okano T. et al. Metastasis to lateral lingual lymph node suspected by CT: Report of a case and review of literatures. *J Jpn Stomatol Soc* 1993;42(4):815–20. (In Japan).
 55. Kitada H., Harada S., Ishikawa M., Notani K., Fukuda H., Shindoh M. A case of metastasis to the lateral lingual lymph nodes in a patient with carcinoma of the tongue detected preoperatively. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1999;45:620–2. (In Japan).
 56. Ohiro Y., Tei K., Kashiwazaki H., Totsuka Y. et al. A case of metastasis to the lateral lingual lymph nodes in a patient with a preoperative diagnosis of carcinoma of the tongue. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 2002;48(7):359–62. DOI: 10.5794/jjoms.48.359
 57. Arijji Y., Maeda H., Naitoh M. et al. Ultrasonographic evaluation and differentiation of tumorous lesions in the floor of the mouth: case reports and a review of the literature. *Oral Sci Int* 2006;3(1):35–44.
 58. Han W., Yang X., Huang X. et al. Metastases to lingual lymph nodes from squamous cell carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(5):376–8. DOI: 10.1016/j.bjoms.2007.12.002
 59. Kawahara K., Kamiya Y., Ozawa N. et al. A case of metastasis to the lateral lingual lymph nodes in a patient with carcinoma of the tongue, confirmed by palpation during operation. *J Jpn Soc Oral Oncol* 2008;20:131–6. (In Japan).
 60. Ando M., Asai M., Ono T. et al. Metastases to the lingual nodes in tongue cancer: a pitfall in a conventional neck dissection. *Auris Nasus Larynx* 2010;37(3):386–9. DOI: 10.1016/j.anl.2009.10.001
 61. Zhang T., Ord R.A., Wei W.I., Zhao J. Sublingual lymph node metastasis of early tongue cancer: report of two cases and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(6):597–600. DOI: 10.1016/j.ijom.2010.12.009
 62. Saito M., Nishiyama H., Oda Y. et al. The lingual lymph node identified as a sentinel node on CT lymphography in a patient with cN0 squamous cell carcinoma of the tongue. *Dentomaxillofac Radiol* 2012;41(3):254–8. DOI: 10.1259/dmfr/61883763
 63. Saida K., Naganawa Y., Umemura M. et al. A case of multiple metastases to the lateral lymph nodes from carcinoma of the lower gingiva. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 2014;60:257–61. (In Japan).
 64. Watanabe Y., Tanaka S., Hiratsuka Y. et al. Clinical study of cases of recurrence in the para-hyoid area after curative operation for early-stage local tongue cancers. *Toukeibu Gan* 2016;42(1):7–12.
 65. Suzuki T., Hamada Y., Takahashi M. et al. A case of early metastasis of postoperative tongue cancer to the parahyoid lingual lymph nodes. *Shikwa Gakuho* 2017;117(4):339–45. (In Japan). DOI: 10.15041/tcggakuho.117.339
 66. Kaya İ., Öztürk K., Turhal G. Sublingual lymph node metastasis in early-stage floor of the mouth carcinoma. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2017;55(4):177–9. DOI: 10.5152/tao.2017.2461
 67. Nishio N., Fujimoto Y., Hiramatsu M. et al. Sonographic detection of a lingual node metastasis from early squamous cell cancer of the tongue. *J Clin Ultrasound* 2018;46(1):69–72. DOI: 10.1002/jcu.22486
 68. Bang J., Jung W.S., Cho J.H. Sonographic detection of a metastatic lingual lymph node in a patient with tongue cancer. *J Clin Ultrasound* 2020;48(6):343–5. DOI: 10.1002/jcu.22832
 69. Eguchi K., Kawai S., Mukai M. et al. Medial lingual lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. *Auris Nasus Larynx* 2020;47(1):158–62. DOI: 10.1016/j.anl.2019.03.003
 70. Suzuki M., Eguchi K. Metastasis to the lateral lingual lymph node located behind the submandibular gland: a case of squamous cell carcinoma of the tongue. *Clin Case Rep* 2021;9(3):1763–6. DOI: 10.1002/ccr3.3898

Благодарность. Авторы выражают благодарность Александру Гаприндашвили за подготовку иллюстративного материала.

Acknowledgment. The authors would like to thank Alexander Gaprindashvili for the artwork development.

Вклад авторов

Ш.Р. Гветадзе: разработка концепции исследования, поиск и анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование;

А.М. Мудунов, Л. Газзини, Ц. Сунь, Ш. Чжан, Д.В. Ларинов, Л. Калабрезе: разработка концепции исследования, научное редактирование; К.Д. Ильяев, М.В. Болотин, Э. Хакун, Д.А. Архипова, Э.В. Нурмухамедова, В.В. Решетин, Ю.Ю. Безвласная, М. Лю: поиск и анализ литературы по теме статьи;

Е.А. Рощина: разработка концепции исследования, обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

S.R. Gvetadze: development of the research concept, search and analysis of literature on the topic of the article, article writing, scientific editing;

A.M. Mudunov, L. Gazzini, J. Sun, S. Zhang, D.V. Larinov, L. Calabrese: development of the research concept, scientific editing;

K.D. Ilkaev, M.V. Bolotin, E. Khakun, D.A. Arkhipova, E.V. Nurmukhamedova, V.V. Reshetin, Yu.Yu. Bezvlasnaya, M. Lv: search and analysis of literature on the topic of the article;

E.A. Roshchina: development of the research concept, review of the literature on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ш.Р. Гветадзе / S.R. Gvetadze: <https://orcid.org/0000-0003-3806-9022>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

Л. Газзини / L. Gazzini: <https://orcid.org/0000-0002-5077-9847>

К.Д. Ильяев / K.D. Ilkaev: <https://orcid.org/0000-0002-6225-663X>

Е.А. Рощина / E.A. Roshchina: <https://orcid.org/0000-0003-0452-9430>

Ю.Ю. Безвласная / Yu.Yu. Bezvlasnaya: <https://orcid.org/0009-0005-4118-9852>

Д.В. Ларинов / D.V. Larinov: <https://orcid.org/0009-0009-9749-0192>

Л. Калабрезе / L. Calabrese: <https://orcid.org/0000-0001-6476-3689>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.10.2025. **Принята к публикации:** 11.11.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 08.10.2025. **Accepted for publication:** 11.11.2025. **Published online:** 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-60-73>

The lingual lymph nodes in patients with tongue and floor of the mouth carcinoma: case reports summary and revision of the anatomical terminology

S.R. Gvetadze^{1,2}, A.M. Mudunov^{3,4}, L. Gazzini⁵, K.D. Ilkaev⁶, M.V. Bolotin⁷, E.A. Roshchina⁸, E. Khakun⁹, D.A. Arkhipova¹⁰, E.V. Nurmukhamedova¹⁰, V.V. Reshetin¹¹, Yu.Yu. Bezvlasnaya¹², M. Lv^{13,14}, J. Sun^{13,14}, S. Zhang¹⁴⁻¹⁶, D.V. Larinov¹⁷, L. Calabrese⁵

¹*P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;*

²*Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsouznaya St., Moscow 117997, Russia;*

³*Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;*

⁴*Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;*

⁵*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hospital of Bolzano (SABES-ASDAA), Teaching Hospital of the Paracelsus Medical Private University (PMU); Bolzano, Italy;*

⁶*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;*

⁷*Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy Boulevard, Moscow 115682, Russia;*

⁸*University of Mississippi Medical Center; Jackson, MS, USA;*

⁹*Medical Corps, Israel Defense Forces, Havat HaShomer, Israel;*

¹⁰*Department of Pathologic Anatomy, Odintsovo Regional Hospital; 5 Marshala Biryuzova St., Odintsovo, Moscow Region 143003, Russia;*

¹¹*Department of Pathologic Anatomy, Dolgoprudny Hospital; 2 Pavlova St., Dolgoprudny, Moscow Region 141704, Russia;*

¹²*V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;*

¹³*Department of Oral and Maxillofacial – Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People’s Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China;*

¹⁴*National Center for Stomatology; National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai, China;*

¹⁵*Department of Oral and Cranio-Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People’s Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China;*

¹⁶*College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China;*

¹⁷*Department of Radiation Oncology, IRCCS Gruppo San Donato, MENA Branch, Italy*

Contacts: Shalva Ramazovich Gvetadze shalvagvetadze@yandex.ru

A summary of clinical cases describing lesions of lingual lymph nodes in cancer of the tongue and the floor of the mouth is presented. For the first time, a revision of special anatomical terminology was performed on such material. Topographic and anatomical information on the intermuscular fascial spaces of the tongue and the floor of the oral cavity throughout which subgroups of lingual lymph nodes are distributed is provided.

Keywords: tongue cancer, floor of the mouth cancer, lingual lymph node, topographic-anatomic classification, regional metastasis

For citation: Gvetadze S.R., Mudunov A.M., Gazzini L. et al. The lingual lymph nodes in patients with tongue and floor of the mouth carcinoma: case reports summary and revision of the anatomical terminology. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):60–73. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-60-73>

Introduction

Among the subsites of the oral cavity, the oral tongue carries the highest risk of local or locoregional recurrence after surgical treatment, thus representing the main cause of therapeutic failure in patients with squamous cell carcinoma (SCC). This is true both for early localized processes with cN0 status and for advanced tumors with N+ involvement. Conventional diagnostic capabilities combined with current approaches of surgical treatment stage planning, do not allow for a significant shift in these prognostic trends.

As often occurs in surgery, a clinical problem has an anatomical background. The tongue in complex with the underlying floor of the mouth (FOM) possesses a very dense lymphovascular drainage network. Extra-organic lymphatic vessels literally permeate the tissues of the FOM in a web-like manner. Flowing towards the submandibular and submental triangles, the lymphatic drainage pathways from the mobile part of the tongue (anterior two-thirds) descend in a vertical direction through the sublingual fascial intermuscular spaces. These vessels provide drainage from the mucosal surfaces of the tongue, as well as from the FOM, the sublingual grooves, tongue muscles, and sublingual salivary glands (i.e., lymph from three potential primary sites – the tongue proper, FOM, and sublingual glands). Before reaching the lymph nodes of regional groups IA, IB, and IIA according to Robbins – some of the draining extra-organic trunks penetrate the mylohyoid muscle bilaterally at several points (typically in the anterior sections – corresponding to group IA; and in the posterior sections, anterior to the posterior edge of the mylohyoid muscle – corresponding to groups IB and IIA). Along the efferent path of these collectors, in the zone that actually precedes the IA, IB, IIA levels, the lingual lymph nodes (LLNs) are often found. The early anatomical descriptions of these inconstant nodes date back to P. Mascagni (1787) [1] and J. Henle (1868) [2]. Currently, LLNs are unjustly neglected by head and neck surgical specialists. The term “inconstant” should not mislead the reader into underestimating their significance or real occurrence. In fact, S.J. Ananian et al. (2015), after analyzing autopsy material (average age at death 76.3 years), found at least one LLN in almost every fourth specimen (23.8 %) [1–10].

According to experts in the field, these anatomical details of the lymphatic drainage system, which unfortunately remain relatively unknown among oncologic surgeons, may explain the unsatisfactory outcomes of specialized treatment for tongue cancer [11, 12]. P.A. Herzen (1928) recalled to this anatomical area as a “lymphatic swamp”, where cancer cells accumulate in large numbers and may metastasize. Pointing to the “poor reputation” of tongue cancer, he emphasized that the reasons are: early and rapid involvement of the lymphatic system, and the “richness of the lymphatic network in the intermuscular spaces at the base of the tongue and the FOM” [13]. Although rarely cited in international English-language journals, some brief but noteworthy

opinions highlighting the oncological relevance of LLNs come from respected specialists. For instance, J.A. Werner (2007) directly associates the high potential for primary tumor lymphogenic spread with the density of the local lymphovascular network [14]. L. Calabrese et al. (2003), who later proposed the “compartment” resection technique for the tongue and demonstrated a significant improvement over traditional glossectomy outcomes, had already noted in a previous publication that LLNs were found in 22 surgical specimens from en-bloc resections (combined tongue and neck tissue resections) of T2–4 stage carcinomas. A total of 5 LLNs were reported, 2 of which contained SCC metastases [15–17].

From the clinical and anatomical-pathological standpoints the reason, why the lingual lymphatic area tends to be underestimated as a cause of recurrence is that, when recurrence actually occurs, it typically involves the deeper portion of the surgical bed and becomes clinically evident only after gaining considerable size, hidden in depth or beneath reconstructive flaps. In this situation, most recurrences are classified by surgeons as rT recurrences, with the blame attributed to close surgical margins or infiltration by the primary tumor, rather than considering the possibility of an origin in the LLNs. Also, such parameters as the small size of the LLNs (mean length 4.1 mm, mean thickness was 2.8 mm according to S.J. Ananian et al.) and their position close to the primary site predispose the LLNs to be rapidly invaded and destructed by the growing tumor. This observation which was familiar to the old authors later was pointed out in the paper by J.M. Dutton et al. (2002) [10, 18, 19]. This all, each in its certain extent is responsible for remaining the LLN problem largely unrecognized among head and neck surgeons.

Apart from our 2021 paper [20], contemporary Russian literature lacks data on secondary involvement of the LLNs in SCC of the tongue and FOM. In contrast, many reports have accumulated in the world literature, most of which are nonsystematic clinical observations. It should be out-lined that Russian-language medical periodicals and surgical manuals from the first half of the 20th century possesses detailed anatomical descriptions of the LLN as well as remarks emphasizing the necessity of LLN removal in tongue cancer [21–24]. This largely reflects the international literature of that period, where, following the works of H. Küttner (1897) and G. Crile (1906), surgical management of tongue cancer and its anatomical and physiological rationale were actively debated [24–28]. In manuals and dissertational works of Soviet anatomists N.A. Semeina (1949), R.A. Kurbskaya (1959), I.M. Aizenshtein and R.I. Khudaiberdyev (1963), V.L. Temirov (1968), O.A. Mashkov (1968), and others, LLNs were consistently classified as regional lymph nodes of the tongue. These works contain anatomical study protocols with highly detailed descriptions of LLNs from both regional lymphatic anatomy and topographic aspects [29–34]. In the same year, 1968, B.A. Rudjavsky

published an influential monograph, in which the surgical approach was critically evaluated, including anatomically grounded statements regarding the impossibility of achieving true ablaticity of the intervention, and the necessity of combining surgery with radiotherapy was firmly established [35]. It should be mentioned that the combined method and its superiority over surgical treatment as the main one was stated in Russian language in 1935 in the monograph by A.A. Epstein (1935) [36]. Notably, following this publication (and probably – in accordance to it), references to LLN anatomy in Russian literature became sporadic and mostly formal, while reports of clinical cases of LLN involvement in tongue cancer, as well as discussion on their oncological relevance, have remained absent up to the present. In the English-language literature, for various reasons, LLNs were not mentioned again until the early 1970s, following the American edition of Rouviere's monograph (1938) [37–39]. In the last decade and a half, the results of large retrospective and prospective clinical studies first provided by Chinese groups of researches have become available, indicating a pronounced unfavorable prognostic value of metastases and foci of locoregional recurrence associated with the LLNs [40–42]. Individual authors have attempted topographic-anatomic LLN subdivision into subgroups [43, 44]. In 2023, we published a paper in which, based on the analysis of more than 60 anatomical sources, a topographic classification of LLNs was proposed, and has received favorable recalls in international scientific literature [45–47]. This classification is based on the specific division of the FOM and the suprahyoid region into several intermuscular spaces (unpaired median; paired intermediate – contains the lingual artery; paired lateral – contains the sublingual gland,

as well as additional bilateral paired zones corresponding to the localization of the deep lobe of the submandibular gland) (fig. 1).

To overcome this harmful blind-spot in anatomic knowledge and determine the deserved role and meaning of the LLNs in diagnosis and treatment planning in patients with tongue and FOM SCC the head and neck oncology community needs to reconsider the concept of the first echelon of lymphatic drainage (sentinel lymph nodes) for the oral tongue and FOM. Specifically, the LLNs, which in the efferent lymph flow precede the submental (level IA) and submandibular (level IB) nodal groups, should be recognized as first-echelon regional nodes for these primary sites, including the sublingual glands. The probability of LLN involvement in metastatic spread should be regarded as significant (in early cases when the possibility of surgical undertreatment, resulting in LLN negligence is especially sound) and comparable to that of levels IA and IB, thus necessitating the same rigor in diagnostic evaluation and application of technological modalities.

Aim of the study – to summarize the previously described clinical cases of LLN lesion.

For the first time, these cases were reviewed and distributed in respect of the developed topographic-anatomic classification, i.e. for each documented case, depending on the location of the involved LLNs, their topographic subgroup was clarified.

Materials and methods

Publications containing case reports were selected through sequential searches using keywords in various combinations in the following scientific databases: PubMed,

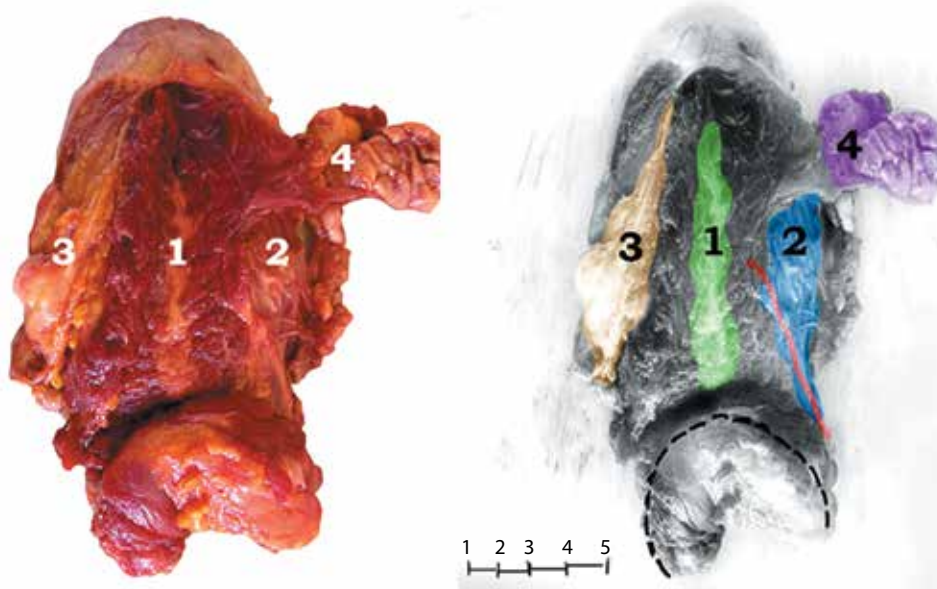


Fig. 1. Spaces of the tongue and floor of the mouth, containing subgroups of lingual lymph nodes. 1 – unpaired median space; 2 – paired intermediate space; 3 – paired lateral space; 4 – deep aspects of the submandibular gland

Google Scholar, Archive.org and J-stage. After the initial selection, titles and abstracts were reviewed, followed by a full-text search and analysis. The reference lists of the selected articles were also examined for additional sources.

To allow classification of the described LLNs according to the topographic-anatomic system, paragraphs containing data on the anatomical location of affected LLNs were extracted from the full-text documents and translated. For translations from Japanese, online translators and ChatGPT were used, and a linguist was consulted when necessary. The resulting data were interpreted according to the context of the article and categorized into one of four topographic-anatomical LLN subgroups.

Since the process of adapting the originally English-language terminology of the 2023 LLN classification into Russian was not yet completed at the time of writing, original English terms are used in the summary table. In the main text, subgroup names are transliterated into Russian, which is permitted by the Terminologia Anatomica (1998) for the translation of foreign anatomical terms [48].

For better clarity and ease of memorization, brief anatomical and surgical descriptions of the fascial spaces or sagittal intermuscular gaps of the FOM are provided. As mentioned earlier, LLNs are distributed within these spaces, which forms the basis of the topographic-anatomical classification. Fig. 1 shows the macroscopic and schematic layout of these spaces, labeled 1 through 4: space 1 (unpaired median space) – contains the median LLNs; space 2 (paired intermediate space) – along the course of the lingual artery, contains intermediate parathyroid LLNs (term introduced by Japanese authors to indicate proximity to the greater horn of the hyoid bone); space 3 (paired lateral space) – contains lateral paraglandular sublingual LLNs, located near the sublingual salivary gland; space 4 (paired lateral space) – includes the deep lobe of the submandibular salivary gland and the upper-medial surface of this gland, extending between the posterior parts of the sublingual groove and the deep layers of the submandibular triangle. This space contains lateral paraglandular submandibular LLNs.

Only publications strictly categorized as clinical case reports were included. The choice to exclude larger retrospective and prospective studies, despite their substantial clinical and morphological datasets, was primarily due to the lack of precise topographic-anatomical LLN categorization in those works.

Results

A total of 23 sources were selected and included in the analysis (table 1). Published between 1985 and 2021, these works describe 28 confirmed cases of LLN involvement. Full-text documents were available in English for 13 cases and in Japanese languages for 10. Median LLNs located in space 1 were involved in 4 patients. The first reports of such involvement appeared in 1985 (S. Ozeki et al.) [49].

Intermediate parathyroid LLNs in space 2 were involved in 6 patients, with the earliest case described in 1989 (K. Omura et al.) [50]. Lateral sublingual LLNs in space 3 were involved in 20 patients, with the first report also dating back to 1985 (S. Ozeki et al.). Lateral submandibular LLNs in space 4 were found in 5 patients, with the earliest description published by M. Umeda et al. in 2009 [51].

Discussion

The modern era of research on LLNs was initiated by a publication by S. Ozeki et al. in 1985, which included descriptions of three patients – their clinical histories, timelines of diagnostic and therapeutic interventions, and survival outcomes. This was followed by several reports in the Japanese-language literature describing clinical observations of LLN involvement [48–55]. The article by J.M. Dutton et al. (2002) helped to revive interest on LLNs in the international references. After that, several more case reports were published, followed by retrospective and prospective studies. These studies reported the strongly negative prognostic impact of metastases to the LLNs [18, 40–42]. These facts highlight the need to increase clinician awareness of potential LLN involvement, which in turn necessitates the adoption of a topographic-anatomical classification.

Until recently, nearly all surgical anatomical information – including early attempts at topographic classification – was drawn primarily from anatomical monographs of the early 20th century. Most often cited is the work by H. Rouvière, *Anatomie des lymphatiques de l'homme*, published in Paris in 1932, with an English edition appearing in 1938 [37]. Like many other classical anatomical references on the lymphatic system, LLNs were divided simply into median and lateral types. However, with accumulating clinical experience, it became evident that LLNs can localize in four distinct zones: between the internal surfaces of the genioglossus and geniohyoid muscles; between the lateral surfaces of these muscles and the internal sides of the hyoglossus muscles along the lingual arteries; near the sublingual salivary glands; near the submandibular gland – on its deep medial surface or at its deep lobe (see fig. 1). These anatomical insights formed the basis for the development of the topographic-anatomical classification [45]. This prompted a revision of accumulated clinical data to reclassify LLN involvement based on topographic-anatomical subgroup.

Conclusion

The information presented in this article regarding the clinical, anatomical, and terminological aspects of LLN and their secondary involvement in patients with tongue and FOM SCC should, in our view, increase attention of the head and neck surgeons to this regional nodal group. Because LLNs are often overlooked, we propose that every patient with tongue and FOM carcinoma should be evaluated

Table 1. Clinical case reports describing lingual lymph nodes (LLN) lesions in squamous cell cancer (SCC) of the tongue and floor of the mouth (FOM)

Reference	Clinical case	Clinical data	LLN terminology used in the publication	LLN classification (2023)
	1	A 49-year-old male with SCC of the lateral tongue surface with invasion to the base of the tongue, T3N3M0. During surgery an enlarged median LLN was spotted and resected	Median LLN	Median LLN, S-1
S. Ozeki et al., 1985 [49]	2	A 54-year-old male with SCC of lateral lingual surface T1N0M0. One lateral LLN with extracapsular spread encountered in the surgical specimen	Lateral LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
	3	A 63-year-old male with SCC of the margin of the tongue, T2N1M0. One lateral LLN identified in the surgical specimen	Lateral LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
Y. Honma et al., 1986 [52]	4	A 77-year-old male with SCC of the inferior later tongue margin, T2N0M0. Two lateral LLNs represented foci of focoregional recurrence	Lateral LLN (n = 2)	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
K. Omura et al., 1989 [50]	5	A 54-year-old male with SCC of lateral tongue, T2N0. One LLN at the greater cornu of the hyoid spotted during surgery	Lateral LLN	Intermediate parahyoid LLN, S-2
N. Hayashi et al., 1992 [53]	6	A 57-year-old man with recurrent tongue SCC. After an in-continuous resection one metastatic median LLN was found in the surgical specimen	Median LLN	Median LLN, S-1
Y. Kimura et al., 1993 [54]	7	A 41-year-old female patient with SCC of the tongue (T3N2b) developed a recurrence in a contralateral lateral sublingual LLN	Lateral LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
H. Kitada et al., 1999 [55]	8	A 73-year-old male with SCC of the lateral lingual margin, T3N2bM0. One metastatic lateral LLN suspected during preoperative CT and MRI	Lateral LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
J.M. Dutton et al., 2002 [18]	9	A 73-year-old male with SCC of the lateral lingual margin, T2N2b. In the surgical specimen two positive LLNs were identified	Lateral LLN (n = 2)	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
Y. Ohiro et al., 2002 [56]	10	A 28-year-old male with SCC of the later tongue margin, T2N1M0. One metastatic lateral LLN identified on preoperative CT and MRI	Lateral LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
Y. Arijii et al., 2006 [57]	11	A 65-year-old male with SCC of the lateral surface of the tongue, T1N0M0 was diagnosed with a lesion of a median LLN	Median LLN	Median LLN, S-1
W. Han et al., 2008 [58]	12	A 46-year-old male with SCC of the lateral lingual margin, cT2N0M0. Two LLN noted during surgery showed metastasis on frozen section analysis	Lateral LLN (n = 2)	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
K. Kawahara et al., 2008 [59]	13	A 56-year-old male with SCC of the lateral tongue, cT3N0M0. One metastatic lateral LLN was detected intraoperatively by palpation	Lateral LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
M. Umeda et al., 2009 [51]	14	A 62-year-old male with SCC of the anterior floor of the mouth, T3N2cM0. CT and MRI visualized an enlarged LLN	Lateral LLN	Lateral submandibular (paraglandular) LLN, S-4
	15	A 62-year-old male with SCC of the anterior FOM, T3N2cM0. CT and MRI visualized an enlarged LLN	Lateral LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
M. Ando et al., 2010 [60]	16	A 63-year-old male with FOM and root of the tongue SCC, three enlarged nodes shown on MRI. Three LLNs in close contact with sublingual gland and one at the root of lingual artery were encountered in the specimen	3 lateral LLNs, 1 parahyoid LLNs	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3, 1 Intermediate parahyoid LLN, S-2

End of table 1

Reference	Clinical case	Clinical data	LLN terminology used in the publication	LLN classification (2023)
T. Zhang et al., 2011 [61]	17	A 47-year-old female with ventral lingual surface SCC cT1N0M0 received three operations. 7 months after first surgery PET-CT suspected LLN lesion; second surgery and adjuvant 60 Gy radiotherapy were carried out; and (c) After 6 months the third intervention was performed for extensive locoregional recurrence	Lateral sublingual LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
M. Saito et al., 2012 [62]	18	A 42-year-old man with ventral lingual surface SCC, T2N0M0. Surgical specimen contained one LLN metastasis with extracapsular spread	Lateral sublingual LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
K. Saïda et al., 2014 [63]	19	A 81-year-old female with lateral margin of the tongue SCC, T2N0. CT-lymphography revealed a metastatic lateral LLN	Lateral LLN	Lateral submandibular (paraglandular) LLN, S-4
Y. Watanabe et al., 2016 [64]	20	A 57-year-old male with cT2N2bM0 SCC of the left lower gingiva. Extended resection with postoperative chemoradiotherapy. No evidence of recurrence during more than 6 years	Lateral LLN (n = 2)	Lateral submandibular (paraglandular) LLN, S-4
T. Suzuki et al., 2017 [65]	21	A 79-year-old man with a T2N0M0 SCC of the left lateral tongue margin SCC. 8 months after surgery, a contrast-enhanced CT scan revealed a metastasis in a lymph node located above the greater cornu of the hyoid bone on the left. He died 6 months later from disease progression	Parahyoid LLN	Intermediate parahyoid LLN, S-2
ï. Kaya et al., 2017 [66]	22	A 79-year-old man with a T2N0M0 SCC of the left lateral tongue margin SCC. 7 months after surgery, a contrast-enhanced CT scan revealed a metastasis in the left supra-major hyoid node and a second metastatic lesion in the homolateral deep jugular node. 3 months after the discovery of a recurrence, he died from disease progression	Parahyoid LLN	Intermediate parahyoid LLN, S-2
N. Nishio et al., 2017 [67]	23	A 41-year-old male with T4aN2bM0 SCC of the left lateral lingual margin. At three weeks postoperatively, metastasis to the LLN lateral to the greater horn of the hyoid was identified	Parahyoid LLN	Intermediate parahyoid LLN, S-2
J. Bang et al., 2020 [68]	24	A 57-year-old male with localized midline floor of the mouth SCC, T1N0M0. The primary site resection specimen contained 1 metastatic LLN	Lateral sublingual LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
K. Eguchi et al., 2020 [69]	25	A 48-year-old left lateral edge of the tongue SCC. Nine months after glossectomy, a LLN lesion suspected during follow-up ultrasound. Extended Wide in-continuous resection. After 5 years of follow-up, there was no evidence of local or regional recurrence or distant metastasis	Lateral LLN	Intermediate parahyoid LLN, S-2
M. Suzuki and K. Eguchi, 2021 [70]	26	A 41-year-old male, SCC on the left posterolateral aspect of the tongue. A partial glossectomy and supraohyoid neck dissection were planned. Intraoperative ultrasound detected a LLN lesion. Extended dissection and adjuvant chemoradiotherapy. After 3 years of follow-up, there was no evidence of locoregional recurrence or distant metastasis	Lateral LLN	Lateral sublingual (paraglandular) LLN, S-3
	27	A 55-year-old male with lateral tongue margin SCC cT4aN0M0. During primary surgery an enlarged median LLN within the lingual septa was encountered, after that he was staged as pT4aN2b. Six months later a contralateral regional recurrence lead to a second extended surgery. 14 months after the primary intervention was diagnosed with multiple distant disease	Median LLN	Median LLN, S-1
	28	A 59-year-old man with right margin of the tongue SCC, intraoperatively a firm LLN along the hypoglossal nerve behind the medial surface of the submandibular gland was spotted and the mass was resected independently	Lateral LLN located lateral to hyoglossal muscle behind the submandibular gland	Lateral submandibular (paraglandular) LLN, S-4

Note. SCC – squamous cell carcinoma; CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; S-1 – space 1; S-2 – space 2; S-3 – space 3; S-4 – space 4.

for the presence of LLNs and their potential involvement. This assessment should be carried out using palpation and imaging techniques (computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound) preoperatively, intraoperatively, and during postoperative follow-up. It is essential to abandon the perception of LLN involvement as a clinically insignificant

or rare finding. Currently existing clinical, imaging and pathology protocols should be updated to incorporate LLNs into routine work-up and management of tongue and FOM SCC. The presented terminological notions are intending to clarify clinical aspects of documenting, classifying and reporting LLN lesions.

REFERENCES

- Mascagni P. Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia. Siena, 1787. (In Latin).
- Henle J. Handbuch der Gefäßlehre des Menschen. Braunschweig: Druck und Verlag von Friedrich Vieweg und Sohn, 1868. P. 427. (In German).
- Abe M., Murakami G., Noguchi M. Afferent and efferent lymph-collecting vessels of the submandibular nodes with special reference to the lymphatic route passing through the mylohyoid muscle. *Head Neck* 2003;25(1):59–66. DOI: 10.1002/hed.10188
- Küttner H. Über die Lymphgefäße und Lymphdrüsen der Zunge mit Beziehung auf die Verbreitung des Zungencarcinomas. *Beitr Klin Chir* 1897;21:732. (In German).
- Sicher H., Tandler J. Anatomie für Zahnärzte. Wien: Verlag von Julius Springer, 1928. Pp. 240–247. (In German).
- Nekrasov S.M. Lymph nodes of the neck and head. Smolensk, 1938. Pp. 106–107. (In Russ.).
- Smirnov V.G. Surgical anatomy of the floor of the mouth: Doctoral dissertation. Moscow, 1969. 298 p. (In Russ.).
- Mashkov O.A. Anatomy and topography of lymphatic vessels and regional lymph nodes of the adult human tongue: Doctoral dissertation. Moscow, 1968. (In Russ.).
- Robbins K.T., Shaha A.R., Medina J.E. et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(5):536–8. DOI: 10.1001/archotol.134.5.536
- Ananian S.G., Gvetadze S.R., Ilkaev K.D. et al. Anatomic-histologic study of the floor of the mouth: the lingual lymph nodes. *Jpn J of Clin Oncol* 2015;45(6):547–54. DOI: 10.1093/jjco/hyv029
- Tagliabue M., Gandini S., Maffini F. et al. The role of the T-N tract in advanced stage tongue cancer. *Head Neck* 2019;41(8):2756–67. DOI: 10.1002/hed.25761
- Dunaevsky V.A., Shelomentzev Yu.A. Precancerous diseases and malignant tumours of the mouth. Leningrad: Meditsina, 1986. 184 p. (In Russ.).
- Herzen P.A. On cancer of the tongue. *Noviy Khirurgicheskiy Arkhiv = New Surgical Archive* 1928;16(63):357. (In Russ.).
- Werner J.A. Patterns of metastasis in head and neck cancer. In: Cancer metastasis and the lymphovascular system: basis for rational therapy. Ed. by S.P.L. Leong New York: Springer, 2007.
- Calabrese L., Renne G., De Cicco C., Chiesa F. Metastatic cancer to the floor of mouth: the lingual lymph nodes. *Head Neck* 2003;25(4):341–2. DOI: 10.1002/hed.10259
- Calabrese L., Bruschini R., Giugliano G. et al. Compartmental tongue surgery: long term oncologic results in the treatment of tongue cancer. *Oral Oncol* 2011;47(3):174–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.12.006
- Calabrese L., Tagliabue M., Grammatica A. et al. Compartmental tongue surgery for intermediate-advanced squamous cell carcinoma: a multicentric study. *Head Neck* 2023;45(11):2862–73. DOI: 10.1002/hed.27517
- Dutton J.M., Graham S.M., Hoffman H.T. Metastatic cancer to the floor of mouth: the lingual lymph nodes. *Head Neck* 2002;24(4):401–5. DOI: 10.1002/hed.10026
- Bastert H. Beitrag zur Art der Verbreitung der Metastasen des Zungencarcinoms. Stadthagen, 1895. (In German).
- Gvetadze S.R., Roshchina E.A., Mudunov A.M. et al. On terminology and topographic classification of the lingual lymph nodes. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4): 86–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-86-96
- Zykov V.M. On resection of tongue cancer. *Khirurgiya = Surgery* 1901;52:1–6. (In Russ.).
- Tarenetskiy A.I. Normal anatomy. Lectures. Saint Peterburg, 1901. (In Russ.).
- Zilberberg Ya.V. Malignant tumors of the tongue. In: Clinic of malignant tumors. a guide for physicians. Ed. by M.I. Lifshitz, A.V. Melnikov. Kharkhiv, 1930. (In Russ.).
- Crile G. Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on 132 operations. *JAMA* 1906;47:1780–5.
- Bartels P. Zum Verständnis der Verbreitungsmöglichkeiten der Zungenkrebses. *Anat Anz* 1907;31(13):330–4.
- Jamieson K.J., Dobson J.F. The lymphatics of the tongue: With particular reference to the removal of lymphatic glands in cancer of the tongue. *Br J Surg* 1920;8:80–7.
- Roux-Berger J. Le curage des ganglions du cou dans le cancer de la langue. *Presse Medical* 1927;56:881–91. (In French).
- Schürch O., Fehr A. Zur frage der operativen behandlung von halsdrüsenmetastasen bei bösartigen geschwülsten der mundhöhle und der oberen luftwege. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 1939;251:641–72. (In German).
- Kurbaskaya R.A. Directions and fusions of lymphatic vessels of some organs of the head and neck: Doctoral dissertation. Leningrad, 1960. 367 p. (In Russ.).
- Semeina N.A. Directions of lymphatic drainage of the thyroid gland and the tongue in human: Doctoral dissertation. Ivanovo, 1949. 298 p. (In Russ.).
- Aizenshtein I.M., Khudaiberdiev R.I. Surgical anatomy of maxillofacial region and neck: study guide. Tashkent: Medgiz UzSSR, 1963. 94 p. (In Russ.).
- Temirov V.L. Efferent lymphatic vessels of the parotid, submandibular and sublingual salivary glands and their relationship to the collector lymphatic vessels and the venous system: Doctoral dissertation. Makhachkala, 1968. (In Russ.).
- Zolotko Yu.L. Atlas of regional human anatomy. Vol. 1. The Head and Neck. Moscow: Medicine Publishing, 1964. 155 p. (In Russ.).
- Andrushin Yu.N., Virenkov Yu.E. Lymphatic system of the head and neck: study guide. Moscow, 1967. (In Russ.).
- Rudyavsky B.A. Cancer of language, Moscow, 1968. (In Russ.).
- Epstein A.A. Cancer of the tongue. Leningrad: OGIZ, 1935. (In Russ.).
- Rouviere H. Anatomy of the human lymphatic system. Michigan, Ann Arbor: Edwards Brother, Inc., 1938.
- Edwards L.F., Gaughran G.R. Concise anatomy. 3rd edn. New York: McGraw-Hill Book Company, 1971.

39. Haagensen C.D., Feind C.R., Herter F.P. et al. *Lymphatics in Cancer*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1972.
40. Jia J., Jia M.Q., Zou X.H. Lingual lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and the floor of the mouth. *Head Neck* 2018;40(11):2383–8. DOI: 10.1002/hed.25340
41. Fang Q., Li P., Qi J. et al. Value of lingual lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Laryngoscope* 2019;129(11):2527–30. DOI: 10.1002/lary.27927
42. Kikuchi M., Harada H., Asato R. et al. Lingual lymph node metastases as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma – a retrospective multicenter study. *Medicina* 2021;57(4):374. DOI: 10.3390/medicina57040374
43. Hoffman G.R., Eisenberg R.L. Sublingual compartment resection for the management of squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth. *J Head Neck Surg* 2020;2(1):83–91. DOI: 10.36959/605/545
44. Suzuki M., Eguchi K., Ida S. Lateral lingual lymph node metastasis in tongue cancer and the clinical classification of lingual lymph nodes. *J Jpn Soc Head Neck Surg* 2016;26:71–8. (In Japan). DOI: 10.5106/jjshns.26.71
45. Gvetadze S.R., Mudunov A.M., Roshchina E.A. et al. Surgical anatomy of the lingual lymph nodes: systematic literature analysis and proposition for topographic classification. *Surg Radiol Anat* 2023;45(3):227–39. DOI: 10.1007/s00276-023-03078-y
46. Gazzini L., Abousiam M., Fazio E. et al. Comment on “Surgical anatomy of the lingual lymph nodes: systematic literature analysis and proposition for topographic classification”. *Surg Radiol Anat* 2023;45(8):999–1000. DOI: 10.1007/s00276-023-03186-9
47. Evans M., Bonomo P., Chan P.C. et al. Post-operative radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: Review of the data guiding the selection and the delineation of post-operative target volumes. *Radiother Oncol* 2025;207:110880. DOI: 10.1016/j.radonc.2025.110880
48. Terminologia Anatomica. International anatomical terminology. Ed. by L.L. Kolesnikov. Moscow: Meditsine, 2003. (In Russ.).
49. Ozeki S., Tashiro H., Okamoto M. et al. Metastasis to lingual lymph node in carcinoma of the tongue. *J Maxillofac Surg* 1985;13(6):277–81. DOI: 10.1016/s0301-0503(85)80064-3
50. Omura K., Takemiya S., Shimada F., Hayashi N. Lingual node metastasis from tongue cancer: report of a case. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1989;35:996–1000. (In Japan).
51. Umeda M., Minamikawa T., Shigetani T. et al. Metastasis to the lingual lymph node in patients with squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: a report of two cases. *Kobe J Med Sci* 2010;55:E67–72.
52. Honma Y., Kinoshita Y., Asano N. et al. Metastasis to the lingual lymph node in carcinoma of the tongue: report of a case. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1986;32:1522–4. (In Japan).
53. Hayashi N., Okamura H., Tanaka H. et al. Median lingual lymph node metastasis from tongue cancer. Report of a case. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1992;38:140–1. (In Japan).
54. Kimura Y., Seki K., Okano T. et al. Metastasis to lateral lingual lymph node suspected by CT: Report of a case and review of literatures. *J Jpn Stomatol Soc* 1993;42(4):815–20. (In Japan).
55. Kitada H., Harada S., Ishikawa M., Notani K., Fukuda H., Shindoh M. A case of metastasis to the lateral lingual lymph nodes in a patient with carcinoma of the tongue detected preoperatively. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1999;45:620–2. (In Japan).
56. Ohiro Y., Tei K., Kashiwazaki H., Totsuka Y. et al. A case of metastasis to the lateral lingual lymph nodes in a patient with a preoperative diagnosis of carcinoma of the tongue. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 2002;48(7):359–62. DOI: 10.5794/jjoms.48.359
57. Arijji Y., Maeda H., Naitoh M. et al. Ultrasonographic evaluation and differentiation of tumorous lesions in the floor of the mouth: case reports and a review of the literature. *Oral Sci Int* 2006;3(1):35–44.
58. Han W., Yang X., Huang X. et al. Metastases to lingual lymph nodes from squamous cell carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(5):376–8. DOI: 10.1016/j.bjoms.2007.12.002
59. Kawahara K., Kamiya Y., Ozawa N. et al. A case of metastasis to the lateral lingual lymph nodes in a patient with carcinoma of the tongue, confirmed by palpation during operation. *J Jpn Soc Oral Oncol* 2008;20:131–6. (In Japan).
60. Ando M., Asai M., Ono T. et al. Metastases to the lingual nodes in tongue cancer: a pitfall in a conventional neck dissection. *Auris Nasus Larynx* 2010;37(3):386–9. DOI: 10.1016/j.anl.2009.10.001
61. Zhang T., Ord R.A., Wei W.I., Zhao J. Sublingual lymph node metastasis of early tongue cancer: report of two cases and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(6):597–600. DOI: 10.1016/j.ijom.2010.12.009
62. Saito M., Nishiyama H., Oda Y. et al. The lingual lymph node identified as a sentinel node on CT lymphography in a patient with cN0 squamous cell carcinoma of the tongue. *Dentomaxillofac Radiol* 2012;41(3):254–8. DOI: 10.1259/dmfr/61883763
63. Saida K., Naganawa Y., Umemura M. et al. A case of multiple metastases to the lateral lymph nodes from carcinoma of the lower gingiva. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 2014;60:257–61. (In Japan).
64. Watanabe Y., Tanaka S., Hiratsuka Y. et al. Clinical study of cases of recurrence in the para-hyoid area after curative operation for early-stage local tongue cancers. *Toukeibu Gan* 2016;42(1):7–12.
65. Suzuki T., Hamada Y., Takahashi M. et al. A case of early metastasis of postoperative tongue cancer to the parahyoid lingual lymph nodes. *Shikwa Gakuho* 2017;117(4):339–45. (In Japan). DOI: 10.15041/tdegakuho.117.339
66. Kaya İ., Öztürk K., Turhal G. Sublingual lymph node metastasis in early-stage floor of the mouth carcinoma. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2017;55(4):177–9. DOI: 10.5152/tao.2017.2461
67. Nishio N., Fujimoto Y., Hiramatsu M. et al. Sonographic detection of a lingual node metastasis from early squamous cell cancer of the tongue. *J Clin Ultrasound* 2018;46(1):69–72. DOI: 10.1002/jcu.22486
68. Bang J., Jung W.S., Cho J.H. Sonographic detection of a metastatic lingual lymph node in a patient with tongue cancer. *J Clin Ultrasound* 2020;48(6):343–5. DOI: 10.1002/jcu.22832
69. Eguchi K., Kawai S., Mukai M. et al. Medial lingual lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. *Auris Nasus Larynx* 2020;47(1):158–62. DOI: 10.1016/j.anl.2019.03.003
70. Suzuki M., Eguchi K. Metastasis to the lateral lingual lymph node located behind the submandibular gland: a case of squamous cell carcinoma of the tongue. *Clin Case Rep* 2021;9(3):1763–6. DOI: 10.1002/ccr3.3898

Acknowledgment. The authors would like to thank Alexander Gaprindashvili for the artwork development.

Authors' contributions

S.R. Gvetadze: development of the research concept, search and analysis of literature on the topic of the article, article writing, scientific editing;

A.M. Mudunov, L. Gazzini, J. Sun, S. Zhang, D.V. Larinov, L. Calabrese: development of the research concept, scientific editing;

K.D. Ilkaev, M.V. Bolotin, E. Khakun, D.A. Arkhipova, E.V. Nurmukhamedova, V.V. Reshetin, Yu.Yu. Bezvlasnaya, M. Lv: search and analysis of literature on the topic of the article;

E.A. Roshchina: development of the research concept, review of the literature on the topic of the article.

ORCID of authors

S.R. Gvetadze: <https://orcid.org/0000-0003-3806-9022>

A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

L. Gazzini: <https://orcid.org/0000-0002-5077-9847>

K.D. Ilkaev: <https://orcid.org/0000-0002-6225-663X>

E.A. Roshchina: <https://orcid.org/0000-0003-0452-9430>

Yu.Yu. Bezvlasnaya: <https://orcid.org/0009-0005-4118-9852>

D.V. Larinov: <https://orcid.org/0009-0009-9749-0192>

L. Calabrese: <https://orcid.org/0000-0001-6476-3689>

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

Funding. The work was performed without external funding.

Article submitted: 08.10.2025. **Accepted for publication:** 11.11.2025. **Published online:** 27.02.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-74-81>

Анатомо-функциональная классификация резекций языка с учетом смежных структур полости рта

А.В. Мордовский¹, А.П. Поляков¹, А.Д. Каприн^{1,2}

¹Московский 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;

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

Контакты: Александр Валентинович Мордовский alexmord@live.com

Введение. Рак подвижной части языка является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием полости рта. Несмотря на широкое использование термина «глоссэктомия», в клинической практике отсутствует единообразный подход к его интерпретации, поскольку существующие классификации резекций языка не всегда отражают фактический объем хирургического вмешательства и вовлечение смежных анатомических структур, что затрудняет стандартизацию описаний и сопоставление клинических данных.

Цель исследования – разработать анатомо-функциональную классификацию резекций языка, расширяющую систему M. Ansari и соавт., с учетом вовлечения в патологический процесс смежных структур полости рта и клинически значимых функциональных последствий хирургического вмешательства.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор литературы, посвященной хирургическому лечению рака языка и классификациям резекций языка. На основе результатов анатомического и функционального анализов, а также принципов компартмент-хирургии предложена анатомо-функциональная классификация резекций языка, расширяющая систему M. Ansari и соавт. (2019).

Результаты. Разработанная классификация имеет расширенную структуру. Римскими цифрами (0–IV) обозначен объем резекции языка, прописными буквами (А–С) – вовлеченные смежные структуры (дно полости рта, боковая стенка ротоглотки, альвеолярный отросток нижней челюсти), строчными буквами (а–с) – локализация дефекта в пределах подвижной части языка при частичных резекциях.

Заключение. Предлагаемая анатомо-функциональная классификация резекций языка сочетает анатомическую точность с клинической применимостью. Она учитывает вовлечение смежных структур полости рта в патологический процесс и допускает использование комбинированных подтипов резекций, что особенно актуально при местно-распространенных опухолях. Классификация повышает воспроизводимость описания объема хирургического вмешательства и может служить основой для структурированной оценки ожидаемых функциональных последствий резекции, а также ориентиром при планировании реконструктивного этапа.

Ключевые слова: рак языка, классификация глоссэктомии, реконструкция полости рта, злокачественная опухоль головы и шеи, стандартизация хирургии

Для цитирования: Мордовский А.В., Поляков А.П., Каприн А.Д. Анатомо-функциональная классификация резекций языка с учетом смежных структур полости рта. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):74–81.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-74-81>

An anatomic-functional classification of tongue resections considering adjacent oral structures

A. V. Mordovsky¹, A. P. Polyakov¹, A. D. Kaprin^{1,2}

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

Contacts: Alexander Valentinovich Mordovsky alexmord@live.com

Introduction. Oral tongue cancer is the most common malignant neoplasm of the oral cavity. Despite the widespread use of the term “glossectomy”, there is no uniform approach to its interpretation in clinical practice, as existing classifications of tongue resections do not always reflect the actual extent of surgical intervention and the involvement of adjacent anatomical structures, which complicates standardization of surgical descriptions and comparability of clinical data.

Aim. To develop an anatomic – functional classification of tongue resections expanding the system proposed by M. Ansarin et al., taking into account the involvement of adjacent oral structures and clinically significant functional consequences of surgical intervention.

Materials and methods. An analytical review of domestic and international literature devoted to the surgical treatment of tongue cancer and existing classifications of tongue resections was performed. Based on anatomical and functional analysis, as well as the principles of compartment surgery, an anatomic – functional classification of tongue resections expanding the system proposed by M. Ansarin et al. (2019) was developed.

Results. The proposed classification has an extended hierarchical structure. Roman numerals (0–IV) indicate the extent of tongue resection, capital letters (A–C) denote the involvement of adjacent structures (floor of the mouth, lateral oropharyngeal wall, mandibular alveolar ridge), and lowercase letters (a–c) specify the localization of the defect within the mobile tongue in cases of partial resections.

Conclusion. The proposed anatomic – functional classification of tongue resections combines anatomical precision with clinical applicability. It accounts for the involvement of adjacent oral structures and allows the use of combined resection subtypes, which is particularly relevant in locally advanced tumors. The classification improves the reproducibility of describing the extent of surgical intervention and may serve as a basis for structured assessment of expected functional consequences of resection, as well as a reference for planning the reconstructive stage of treatment.

Keywords: tongue cancer, glossectomy classification, oral cavity reconstruction, head and neck malignant tumor, surgical standardization

For citation: Mordovsky A.V., Polyakov A.P., Kaprin A.D. An anatomic-functional classification of tongue resections considering adjacent oral structures. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):74–81. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-74-81>

Введение

Рак полости рта является наиболее распространенным злокачественным новообразованием головы и шеи, при этом чаще всего поражается подвижная часть языка [1, 2]. Хирургическое лечение в виде различных видов резекций языка остается «золотым стандартом», в то время как лучевая/химиолучевая терапия используются преимущественно в адьювантном режиме или как основной метод при отказе от операции [3, 4].

Анатомическая сложность и функциональная значимость языка, участвующего в речи, глотании и дыхании, ставят перед хирургами двойную задачу: обеспечить радикальность вмешательства и одновременно сохранить максимально возможный уровень функционирования.

Термин «глоссэктомия» (от греч. *glossa* – язык и *ectome* – удаление), вошедший в медицинскую практику в первой половине XX в., объединяет широкий спектр хирургических вмешательств: от ограниченной резекции до полного удаления органа. В отечественной и международной онкохирургии выделяют следующие виды глоссэктомии: частичную гемиглоссэктомию (удаление <40 % объема языка), гемиглоссэктомию (удаление 40–60 % объема языка), субтотальную (удаление 60–80 % объема языка) и тотальную (удаление 80–100 % объема языка) глоссэктомию [5]. Однако опухолевый процесс нередко распространяется за пределы подвижной части языка, и резекция включает смежные структуры,

такие как дно полости рта, основание языка, боковая стенка ротоглотки и альвеолярный отросток нижней челюсти. Это существенно усложняет как классификацию дефектов, так и подходы к их реконструкции.

Использование обобщенных понятий, таких как «частичная глоссэктомия», «гемиглоссэктомия», «субтотальная глоссэктомия» и «тотальная глоссэктомия», нередко применяются без точного анатомического обоснования, поэтому разные хирурги могут подразумевать под ними различные объемы вмешательства. По мнению L. Calabrese и соавт., такая неопределенность приводит к путанице и затрудняет сравнение результатов лечения, проведенного в разных медицинских центрах [6].

Некоторые авторы предлагают классификации, описывающие резекции смежных структур – как мягкотканых (дно полости рта, боковая стенка ротоглотки), так и костных (тело нижней челюсти) [7, 8]. Однако и в этих системах часто отсутствует корреляция используемого термина с фактическим объемом операции. Например, при употреблении терминов «субтотальная глоссэктомия» и «гемиглоссэктомия» редко уточняется, какие части языка удалены, а какие – сохранены. Это существенно ограничивает воспроизводимость результатов и усложняет обучение хирургов [9].

Одной из наиболее признанных современных классификаций резекций языка является система, предложенная M. Ansarin и соавт. [9]. Она основана

на четком анатомическом принципе и включает 5 основных типов глоссэктомии (с подразделением III и IV типов на подтипы), что позволило унифицировать терминологию и облегчить сравнение данных различных клинических центров. Несмотря на значительный вклад в стандартизацию, данная классификация имеет ограничения, среди которых – вариабельность использования терминов в разных медицинских центрах, особенно при разграничении субтотальной и почти тотальной глоссэктомий. Кроме того, она не учитывает вовлечение смежных анатомических структур (основания языка, дна полости рта, боковой стенки ротоглотки, альвеолярного отростка нижней челюсти), которые нередко удаляются единым блоком и определяют как сложность реконструкции, так и прогноз качества жизни пациента.

В отечественной онкологической практике использование унифицированной классификации резекций языка особенно актуально. В российских клиниках применяют разные подходы к описанию объемов резекции языка, что затрудняет сопоставимость данных и усложняет накопление клинического опыта. Внедрение такой системы поможет стандартизировать хирургические протоколы, обучить молодых специалистов и улучшить коммуникацию между онкохирургами, реконструктивными хирургами и реабилитологами.

Цель исследования – разработать анатомо-функциональную классификацию резекций языка, расширяющую систему M. Ansarin и соавт., с учетом вовлечения в патологический процесс смежных структур и функциональных последствий, а также проанализировать подходы к стандартизации терминологии в отечественной онкологической практике.

Материалы и методы

Исследование имело методологический характер. В качестве материала использованы опубликованные отечественные и зарубежные научные работы, посвященные хирургическому лечению рака подвижной части языка и классификациям резекций языка. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary. Анализ данных проводился с целью выявления воспроизводимых анатомических критериев, применимых для унифицированного описания объема резекций языка.

Методология исследования предполагала последовательный анатомо-функциональный анализ резекций языка. На 1-м этапе систематизированы описания хирургических вмешательств, представленных в литературе, с выделением ключевых анатомических параметров резекции. К таким параметрам отнесены объем резецированной ткани подвижной части языка, вовлечение мышечных компартментов и распространение резекции на смежные анатомические структуры полости рта.

На 2-м этапе проведена группировка резекций языка на основании указанных параметров с формированием иерархической классификационной структуры. Объем резекции языка принят в качестве базового критерия и обозначен римскими цифрами (0–IV). Вовлечение смежных анатомических структур (дна полости рта, боковой стенки ротоглотки, альвеолярного отростка нижней челюсти) отражено с использованием буквенных индексов (A–C). Для уточнения локализации дефекта в пределах подвижной части языка при частичных резекциях применены строчные буквенные обозначения (a–c).

На заключительном этапе полученная классификационная модель сопоставлена с существующими системами, прежде всего с классификацией M. Ansarin и соавт., что позволило уточнить области ее расширения и обоснованно включить в нее комбинированные подтипы резекций.

Результаты

В результате проведенного анализа разработана классификация резекций языка с иерархической многоуровневой структурой. В ее основе лежит последовательный учет объема резекции языка, вовлечения смежных анатомических структур полости рта и локализации дефекта в пределах подвижной части языка при частичных резекциях.

Мукозэктомия (0 тип). В классификации M. Ansarin и соавт. выделяется 0 тип – мукозэктомия, представляющая собой ограниченную резекцию слизистой оболочки языка без вовлечения подлежащих мышц (рис. 1) [9]. Такое хирургическое вмешательство выполняется при предраковых заболеваниях слизистой оболочки (лейкоплакии, эритроплакии, дисплазии) или при начальных формах рака языка (карциноме *in situ*, Tis), когда поражение локализовано в пределах слизистой оболочки.

При мукозэктомии функциональные нарушения минимальны и, как правило, полностью компенсируются. В предлагаемой модификации классификации данный тип сохраняется без изменений.

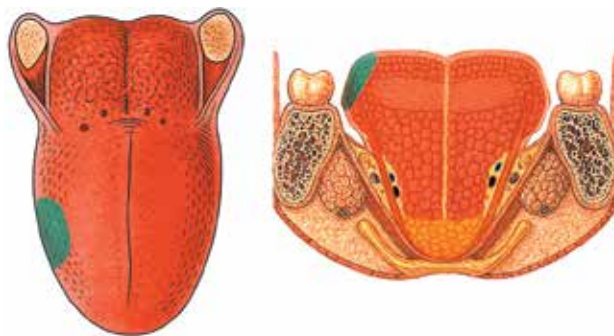


Рис. 1. Мукозэктомия (0 тип)

Fig. 1. Mucosectomy (type 0)

Частичная глоссэктомия (I тип). Это резекция 1/4 подвижной части языка (до 40 % объема языка) без вовлечения смежных структур. Частичная глоссэктомия подразделяется на 3 подтипа в зависимости от локализации удаленного сегмента:

- Ia – резекция кончика языка (передней трети);
- Ib – резекция боковой поверхности средней трети тела языка;
- Ic – резекция задней трети тела языка, прилегающей к основанию (рис. 2).

Каждый из подтипов резекций имеет различное клиническое значение. Так, резекция передней трети языка (Ia подтип) в большей степени влияет на функцию речи, но относительно щадяще сказывается на акте глотания. Удаление средней трети (Ib подтип) в равной степени приводит к нарушению как речевой функции, так и функции формирования пищевого комка. Резекция задней трети (Ic подтип), несмотря на сохранение видимой подвижности языка, оказывает наибольшее негативное влияние на процесс глотания.

Гемиглоссэктомия (II тип). Этот тип резекции предполагает удаление 50 % подвижной части языка (40–60 % объема языка) без вовлечения контралатеральной стороны и основания языка. В зависимости от вовлечения смежных структур глоссэктомия подразделяется на 3 подтипа:

- II0 – резекция 50 % объема языка до средней линии, без удаления мышц дна полости рта и основания языка;
- IIА – резекция 50 % объема языка до средней линии с мышцами дна полости рта на стороне поражения (компаратмент-хирургия). Выполняется при распространенном опухолевом процессе с высоким риском распространения опухоли вглубь. Операция более радикальна, что улучшает онкологический контроль, однако сопровождается большими функциональными потерями;
- IIВ – резекция 50 % объема языка до средней линии с частью ротоглотки (основания языка и/или боковой стенки ротоглотки). Выполняется при ло-

кализации опухолевого процесса в области задней трети языка или в случае распространения опухоли на корень языка и/или боковую стенку ротоглотки, тем самым формируется комбинированный дефект, требующий индивидуальных реконструктивных принципов. У пациентов нередко возникают выраженные нарушения акта глотания и наблюдается снижение качества жизни (рис. 3).

Каждый из подтипов резекций характеризуется различным влиянием на функции речи и глотания. При классической гемиглоссэктомии (II0 подтип) пациенты могут адаптироваться за счет сохранения 50 % объема языка, тогда как при IIА подтипе и особенно IIВ подтипе нарушается не только артикуляция, но и формирование пищевого комка, что существенно затрудняет процесс глотания.

Субтотальная глоссэктомия (III тип). Субтотальная резекция языка предполагает удаление 60–80 % объема языка, как правило, с переходом на контралатеральную сторону. В ряде случаев операция может включать удаление части основания языка, однако небольшой сегмент его подвижной части или корня сохраняется, как и шилоязычная и подъязычно-язычная мышцы с контралатеральной стороны, что отличает субтотальную глоссэктомию от тотальной глоссэктомии.

В зависимости от вовлечения смежных структур выделяют следующие подтипы субтотальной глоссэктомии:

- III0 – резекция большей части подвижного языка с сохранением части корня языка без удаления смежных структур;
- IIIА – резекция большей части подвижного языка с резекцией мышц дна полости рта на стороне поражения (компаратмент-хирургия). Выполняется при распространении опухоли вглубь, требует одномоментного удаления группы мышц дна полости рта, что увеличивает радикальность, но значительно ухудшает функциональные исходы;
- IIIВ – резекция большей части подвижного языка с удалением боковой стенки ротоглотки. Выполняется

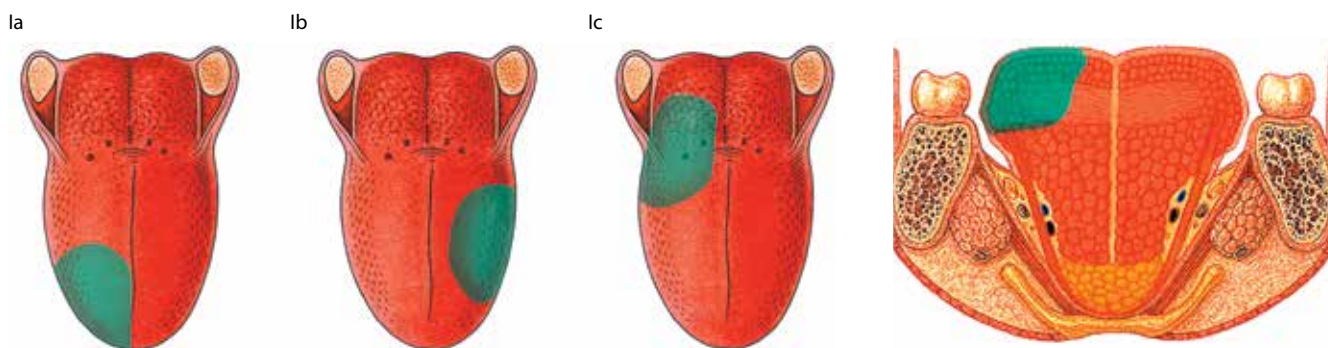


Рис. 2. Частичная резекция языка (I тип)

Fig. 2. Partial resection of the tongue (type I)

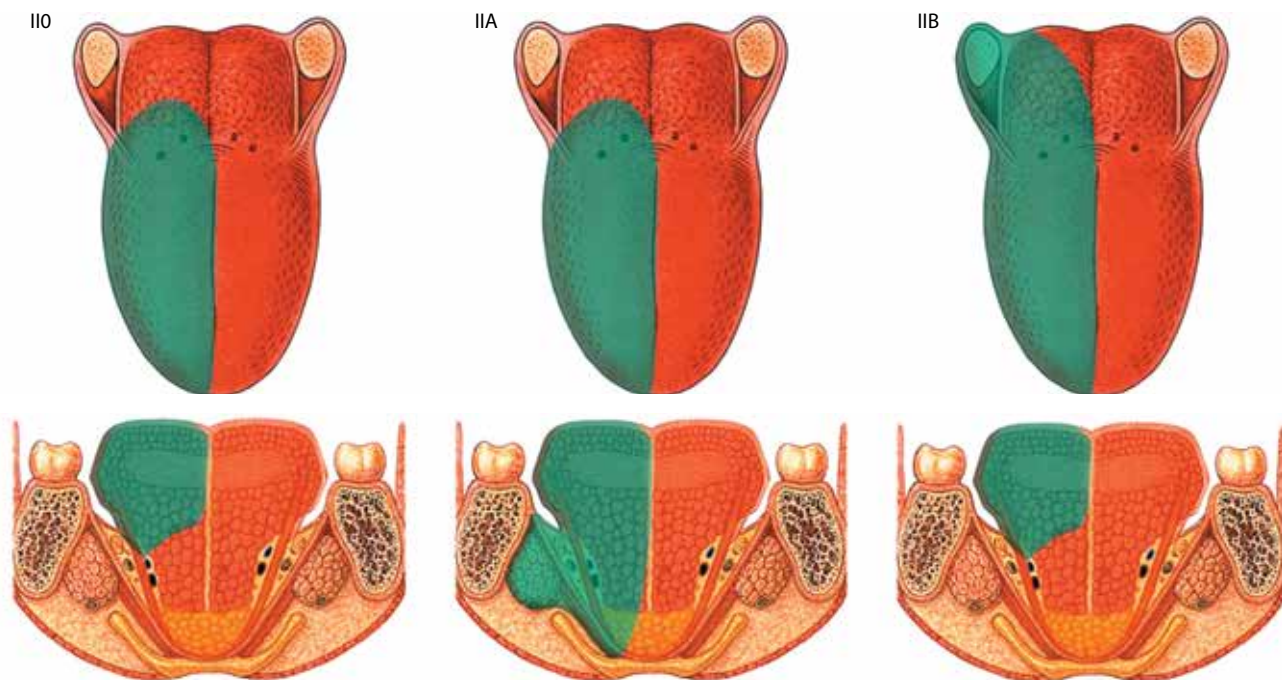


Рис. 3. Гемиглоссектомия (II тип)

Fig. 3. Hemiglossectomy (type II)

при местно-распространенном опухолевом процессе с переходом опухоли на слизистую оболочку боковой стенки ротоглотки или при близком расположении новообразования к этой области. При использовании этого подтипа резекции наблюдается высокий риск развития тяжелых нарушений глотания, что требует применения сложных реконструктивных методик;

- ПС – резекция большей части подвижного языка с сохранением части корня языка и удалением альвеолярного отростка нижней челюсти. Проводится при распространении опухоли на слизистую оболочку и кость альвеолярного отростка нижней челюсти. Формируется комбинированный мягкотканно-костный дефект, что значительно усложняет выбор реконструктивной методики и увеличивает продолжительность реабилитации (рис. 4).

Субтотальная глоссектомия имеет значимые клинические последствия: даже при сохранении части языка (III тип) отмечаются серьезные нарушения артикуляции и формирования пищевого комка. При IIA–C подтипах резекций языка функциональные потери значительно возрастают и напрямую зависят от объема удаленных смежных структур.

Тотальная глоссектомия (IV тип). Этот тип резекции языка предполагает удаление 80–100 % объема языка, включая его подвижную часть и основание. В настоящее время операция всегда выполняется по принципам компартмент-хирургии с обязательной резекцией дна полости рта, что обеспечивает радикальность хирургического

вмешательства и контроль за распространением опухоли.

В зависимости от вовлечения дополнительных смежных структур выделяют несколько подтипов тотальной глоссектомии:

- IVA – тотальное удаление языка с резекцией мышц дна полости рта (компаратмент-хирургия). Это стандартный вариант операции, сопровождающийся тяжелыми функциональными нарушениями и требующий комплексной реконструкции;
- IVB – тотальное удаление языка с резекцией мышц дна полости рта и боковой стенки ротоглотки. Дефект существенно нарушает процесс глотания и нередко требует постоянной гастростомы;
- IVC – тотальное удаление языка с резекцией мышц дна полости рта и альвеолярного отростка нижней челюсти. Предполагает удаление языка, мышц дна полости рта и плоскостную резекцию альвеолярного отростка нижней челюсти с оставлением целостности тела нижней челюсти, что делает необходимым применение комбинированного подхода к реконструкции (рис. 5).

Функциональные последствия тотальной глоссектомии крайне тяжелые, качество жизни пациентов определяется объемом сопутствующей резекции и возможностями реконструкции.

Обсуждение

Классификация резекций языка является важным инструментом стандартизации хирургического

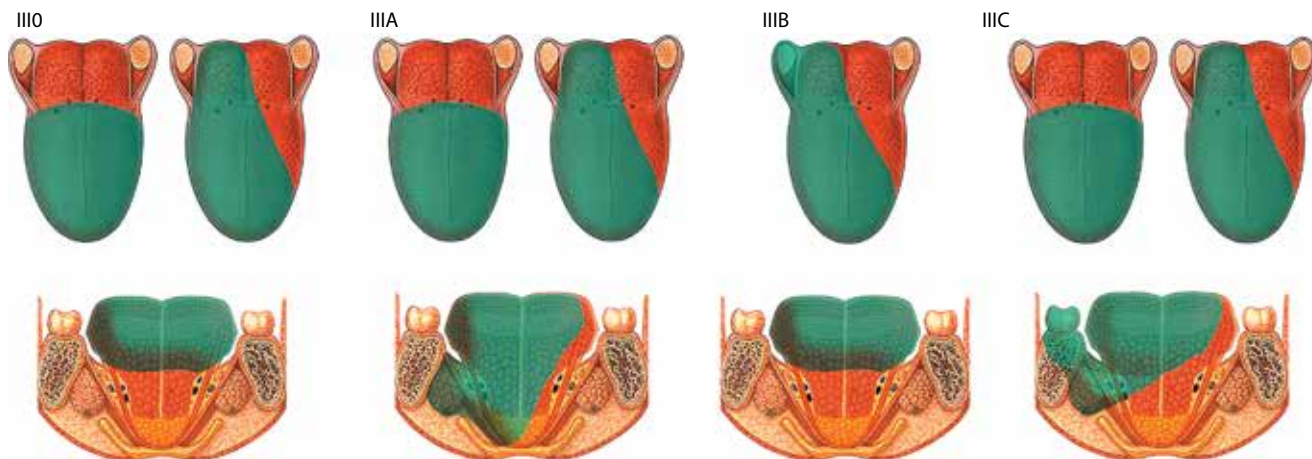


Рис. 4. Субтотальная резекция языка (III тип)

Fig. 4. Subtotal resection of the tongue (type III)

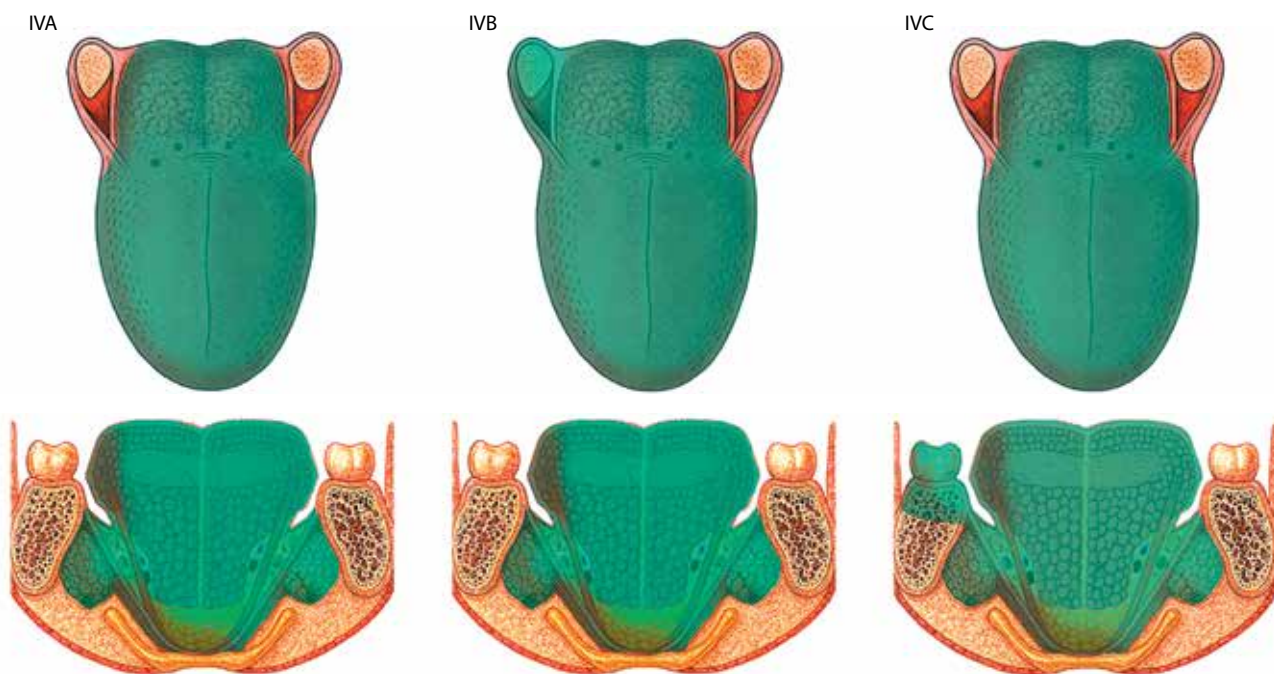


Рис. 5. Тотальная глоссэктомия (IV тип)

Fig. 5. Total glossectomy (type IV)

лечения, реабилитации и планирования реконструктивного этапа [10]. Даже при частичной резекции языка объем и локализация дефекта определяют как технические особенности операции, так и потенциальные функциональные последствия. Использование обобщенных терминов, таких как «частичная глоссэктомия» или «тотальная глоссэктомия», не отражает реальный объем хирургического вмешательства и анатомические особенности резекции. В частности, термин «гемиглоссэктомия» объединяет ряд вмешательств, существенно различающихся по объему и клиническим последствиям, что подчеркивает необходимость их детальной стратификации.

Субтотальная и тотальная глоссэктомии относятся к наиболее травматичным видам хирургических вмешательств и сопровождаются выраженными нарушениями всех ключевых функций — речи, глотания и питания. В этих случаях восстановление возможно лишь с помощью комплексной реконструкции. При местнораспространенном опухолевом процессе хирургическое вмешательство часто выходит за рамки «чистых» подтипов, что ограничивает применимость ранее предложенных классификаций. Предлагаемая классификация резекций языка, расширяющая систему М. Ansarin и соавт. [9], выходит за рамки лишь анатомической стратификации и учитывает также вовлечение в патологический

процесс смежных анатомических структур (дна полости рта, боковой стенки ротоглотки, альвеолярного отростка нижней челюсти). На практике нередко выполняют комбинированные резекции (например, глоссэктомию IIIA + IIIB или IVA + IVC подтипов), предполагающие одномоментное удаление мышц дна полости рта, боковой стенки ротоглотки и/или альвеолярного отростка нижней челюсти. Расширение разработанных ранее классификаций резекций [6, 7, 11] путем включения в них подтипов таких вмешательств позволяет точнее фиксировать фактический объем вмешательства и повышает сопоставимость данных разных клинических центров.

Результаты ряда исследований подтверждают целесообразность разработки анатомически ориентированного подхода к классификации резекций языка. Так, L. Gazzini и соавт. показали, что сохранение шилоязычной и подъязычно-язычной мышц с контралатеральной стороны при субтотальной глоссэктомии ассоциируется с лучшими показателями функции глотания (показатель по шкале дисфагии Андерсона (MD Anderson Dysphagia Inventory, MDADI) >60 баллов через 6 мес после операции) [12]. В предлагаемой классификации данный принцип отражен возможностью сохранения указанных мышц при III0 и IIIС подтипах резекции, а также с контралатеральной стороны при IIIA и IIIB подтипах. Кроме того, I.N. Cuéllar и соавт. показали, что глубина инвазии опухоли коррелирует не только с риском регионарного метастазирования и показателями выживаемости, но и с выбором объема резекции. При глубине инвазии >10 мм возрастает вероятность вовлечения в патологический процесс мышечных компартментов, что может потребовать более радикальных хирургических вмешательств [13]. Однако подобные системы оценки ограничиваются характеристикой первичной опухоли и не учитывают вовлечение в патологический процесс смежных структур, тогда как предлагаемая нами классификация позволяет принимать во внимание показатели глубины инвазии опухоли, что дает возможность провести более полные анатомический и функциональный анализы, особенно при опухолях T3–4 стадии.

С практической точки зрения использование разработанной нами классификации резекций языка способствует унификации терминологии и стандартизации описания объема хирургического вмешательства. Она является инструментом для структурированной оценки ожидаемых функциональных последствий резекции, что, на наш взгляд, может быть подтверждено с помощью использования валидированных инструментов оценки качества жизни, таких как MDADI, индекс речевого нарушения (Speech Handicap Index, SHI), опросник для скрининга нарушений глотания (Eating Assessment Tool-10, EAT-10) и специфический опросник для больных опухолями головы и шеи Европейской

организации по исследованию и лечению рака (EORTC quality of life questionnaire, head and neck cancer-specific module, EORTC QLQ-H&N35). Важно учитывать, что даже при выполнении реконструкции после тотальной глоссэктомии у 50–70 % пациентов в первый год после операции есть необходимость в энтеральном питании (через назогастральный зонд или гастростому), что свидетельствует о тяжести функциональных последствий радикальных вмешательств [14, 15].

Следует отметить, что функциональные исходы зависят не только от объема резекции, но и от качества реконструкции, опыта специалистов центра и своевременного начала реабилитации [16, 17]. В этом контексте в настоящее время в качестве оптимального метода устранения обширных дефектов языка рассматривается использование свободных реваскуляризованных лоскутов. Разработанная нами классификация может применяться при обсуждении реконструктивных подходов. Стандартизированное описание дефектов также способствует более эффективному взаимодействию членов мультидисциплинарной команды: онкологов, хирургов, радиологов, химиотерапевтов, логопедов и специалистов по нутритивной поддержке.

Несмотря на очевидные преимущества, предложенная классификация резекций языка остается концептуальной моделью и требует дальнейшей клинической апробации. Для валидации этой системы необходимы многоцентровые проспективные исследования, включающие оценку воспроизводимости ее применения разными специалистами, а также анализ онкологических и функциональных результатов лечения в зависимости от выделенных подтипов резекций, в том числе показателей качества жизни пациентов. Дополнительным направлением дальнейших исследований является анализ взаимосвязи подтипов резекций языка с глубиной инвазии опухоли, что позволит уточнить их клиническое значение.

Заключение

Предлагаемая анатомо-функциональная классификация резекции языка после онкохирургических вмешательств сочетает анатомическую точность с клинической применимостью. Она учитывает вовлечение в патологический процесс смежных анатомических структур и допускает использование комбинированных подтипов резекций, что особенно актуально при местно-распространенных опухолях и обеспечивает единообразие описания объема хирургического вмешательства. Разработанная нами классификация может служить инструментом для структурированной оценки ожидаемых функциональных последствий резекции, обсуждения реконструктивных подходов и взаимодействия мультидисциплинарной команды. Перспективы использования данной классификации связаны с ее клинической апробацией и валидацией в многоцентровых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4–5):309–16. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002
2. Shield K.D., Ferlay J., Jemal A. et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):51–64. DOI: 10.3322/caac.21384
3. Kröplin J., Reppenhagen J.C. Best practices and future challenges in the treatment of oral cancer. *Innov Surg Sci* 2024;8(4):215–20. DOI: 10.1515/iss-2023-0031
4. Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C., Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000;355(9208):949–55.
5. Bigcas J.L.M., Okuyemi O.T. Glossectomy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
6. Calabrese L., Bruschini R., Giugliano G. et al. Compartmental surgery in tongue tumors: description of a new surgical technique. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29(5):259–64.
7. Liu W.W., Zhang C.Y., Li J.Y. et al. A novel classification system for the evaluation and reconstruction of oral defects following oncological surgery. *Oncol Lett* 2017;14(6):7049–54. DOI: 10.3892/ol.2017.7139
8. Bhattacharya S., Thankappan K., Sukumaran S.V. et al. Volume and location of the defect as predictors of speech outcome after glossectomy: correlation with a classification. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2021;50(12):1533–9. DOI: 10.1016/j.ijom.2021.02.026
9. Dzioba A., Aalto D., Papadopoulos-Nydam G. et al. Functional and quality of life outcomes after partial glossectomy: a multi-institutional longitudinal study of the head and neck research network. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;46(1):56. DOI: 10.1186/s40463-017-0234-y
10. Ansarin M., Bruschini R., Navach V. et al. Classification of GLOSSECTOMIES: Proposal for tongue cancer resections. *Head Neck* 2019;41(3):821–7. DOI: 10.1002/hed.25466
11. De Berardinis R., Tagliabue M., Belloni P. et al. Tongue cancer treatment and oncological outcomes: The role of glossectomy classification. *Surg Oncol* 2022;42:101751. DOI: 10.1016/j.suronc.2022.101751
12. Gazzini L., Caselli A., Dallari V. et al. Subtotal glossectomy with conservation of the hyo-styloglossus unit (HSU): a new pivotal concept for preserving tongue function in extended glossectomy. *Front Surg* 2024;11:1395936. DOI: 10.3389/fsurg.2024.1395936
13. Navarro Cuéllar I., Espías Alonso S., Alijo Serrano F. et al. Depth of invasion: influence of the latest TNM classification on the prognosis of clinical early stages of oral tongue squamous cell carcinoma and its association with other histological risk factors. *Cancers (Basel)* 2023;15(19):4882. DOI: 10.3390/cancers15194882
14. Keski-Säntti H., Bäck L., Lassus P. et al. Total or subtotal glossectomy with laryngeal preservation: a national study of 29 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(1):191–7. DOI: 10.1007/s00405-017-4789-z
15. Weyh A.M., Mosquera C., Nedrud S. et al. Functional outcomes and survival after total glossectomy with laryngectomy: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2025;54(2):103–8. DOI: 10.1016/j.ijom.2024.07.005
16. Jimenez J.E., Nilsen M.L., Gooding W.E. et al. Surgical factors associated with patient-reported quality of life outcomes after free flap reconstruction of the oral cavity. *Oral Oncol* 2021;123:105574. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105574
17. Araki J., Mori K., Yasunaga Y. et al. functional outcomes after subtotal/total glossectomy with microsurgical reconstruction: a multicenter prospective observational study in Japan. *Ann Surg Oncol* 2025;32(12):9198–213. DOI: 10.1245/s10434-025-17762-3

Вклад авторов

А.В. Мордовский: анализ и обработка полученных данных, разработка классификации, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

А.П. Поляков, А.Д. Каприн: интерпретация данных, научное редактирование.

Authors' contributions

A.V. Mordovsky: analysis and processing of the data obtained, development of classification, review of the literature on the topic of the article, writing the text of the article;

A.P. Polyakov, A.D. Kaprin: data interpretation, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Мордовский / A.V. Mordovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила: 08.10.2025. **Принята к публикации:** 12.12.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 08.10.2025. **Accepted for publication:** 12.12.2025. **Published online:** 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-82-92>

Роль оценки показателей качества жизни у пациентов с опухолями головы и шеи в периоды лечения и реабилитации

А.И. Кузнецова¹⁻³, А.В. Важенин¹, И.В. Пономарева^{2, 4}, Д.А. Циринг², Е.С. Меньшикова³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454141 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 36;

³ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Челябинск»; Россия, 454091 Челябинск, ул. Доватора, 23;

⁴ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет»; Россия, 454001 Челябинск, пр-кт Ленина, 76

Контакты: Анна Игоревна Кузнецова kafonso74@mail.ru

Введение. Совершенствование технологий и методов лечения онкологических заболеваний способствует улучшению реабилитации пациентов. В повышении биопсихосоциального статуса больных с данной патологией большую роль играет определение реабилитационного потенциала. В связи с увеличением выживаемости онкологических пациентов вопросы, связанные с качеством их жизни, становятся все более актуальными.

Цель исследования – определить возможность использования неспецифического опросника Short Form-36 (SF-36) для оценки показателей качества жизни и реабилитационного потенциала пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи при различных вариантах радикального курса лучевой терапии.

Материалы и методы. В исследование вошли 68 пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи, которым в период с 2019 по 2021 г. проводили лучевую/химиолучевую терапию на фоне сопроводительного симптоматического лечения и нутритивной поддержки (основная группа). У 32 (47,08 %) больных опухоль локализовалась в гортани, у 8 (11,76 %) – в глотке, у 6 (8,82 %) – в околоушной слюнной железе, у 13 (19,11 %) – в полости рта, у 9 (13,23 %) – в околоносовых пазухах и носоглотке. Курс радикальной фотонной терапии в самостоятельном варианте получили 59 (86,76 %) пациентов, курс химиолучевого лечения – 9 (13,24 %). В контрольную группу вошли здоровые люди ($n = 679$), у которых на момент опроса не были диагностированы злокачественные новообразования. Средний возраст участников исследования составил 64 года. Показатели качества жизни, связанные с реабилитационным потенциалом, определяли с помощью неспецифического опросника для оценки качества жизни SF-36.

Результаты. У пациентов основной группы наблюдалось выраженное снижение таких показателей качества жизни, как интенсивность боли и физическое и ролевое функционирование. В целом показатели качества жизни в этой группе были хуже, чем в группе контроля. Выявлено, что пациенты со злокачественными новообразованиями головы и шеи склонны к ограничению социальных контактов, что может быть связано с их физическим и эмоциональным состояниями, а также выраженным болевым синдромом. Ролевое функционирование обусловлено влиянием физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей) ($p = 0,001$). В свою очередь, каждый показатель, отражающий различные аспекты качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи, такие как интенсивность боли, физическое и ролевое функционирование, может быть скорректирован с помощью методов симптоматической, реабилитационной медицины и психологической поддержки.

Заключение. Полученные с помощью опросника SF-36 данные могут лечь в основу ранней реабилитации пациентов, осуществляемой в ходе лечения в стационаре. Использование различных опросников качества жизни у онкологических больных положительно влияет на исход лечения. Выявленные отклонения показателей качества жизни от нормальных значений у пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи можно рассматривать как психотерапевтические мишени для психологов, лечащего врача, врача физической и реабилитационной медицины, входящих в междисциплинарную команду. Сбор информации о пациенте перед амбулаторным приемом способствует улучшению коммуникации между ним и врачом, повышает осведомленность специалистов о потребностях больного после лечения, качество оказания медицинской помощи и реализации принципов персонализированной медицины.

Ключевые слова: качество жизни, реабилитационный потенциал, опросник Short Form-36, опросник SF-36, реабилитация, лучевая терапия, опухоль головы и шеи

Для цитирования: Кузнецова А.И., Важенин А.В., Пономарева И.В. и др. Роль оценки показателей качества жизни у пациентов с опухолями головы и шеи в периоды лечения и реабилитации. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):82–92. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-82-92>

The role of psychological characteristics and quality of life in patients with head and neck tumors during treatment and rehabilitation

A.I. Kuznetsova¹⁻³, A.V. Vazhenin¹, I.V. Ponomareva^{2, 4}, D.A. Tsiring², E.S. Menshikova³

¹South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskiy St., Chelyabinsk 454141, Russia;

²National Research Tomsk State University; 36 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia;

³Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" of the city of Chelyabinsk; 23 Dovator St., Chelyabinsk 454091, Russia;

⁴South Ural State University; 76 Lenina Prospekt, Chelyabinsk 454001, Russia

Contacts: Anna Igorevna Kuznetsova kafonco74@mail.ru

Introduction. Betterment of techniques and methods of treatment of oncological diseases promotes improved patient rehabilitation. Improvement of biopsychosocial status of these patients significantly depends on determination of rehabilitation potential. Due to increased survival of oncological patients, problems associated with the quality of life have become more urgent.

Aim. To determine the possibility of using a non-specific questionnaire Short Form-36 (SF-36) for evaluation of quality-of-life characteristics and rehabilitation potential of patients with malignant head and neck neoplasms during different schemes of radical radiation therapy.

Materials and methods. The study included 68 patients with malignant head and neck neoplasms who underwent chemo/radiotherapy with accompanying symptomatic treatment and nutritional support between 2019 and 2021 (treatment group). In 32 (47.08 %) patients, the tumor was located in the larynx, in 8 (11.76 %) in the pharynx, in 6 (8.82 %) in the parotid gland, in 13 (19.11 %) in the oral cavity, in 9 (13.23 %) in the paranasal sinuses and nasopharynx. A course of radical photon therapy as monotherapy was administered to 59 (86.76 %) patients, a course of chemoradiation treatment to 9 (13.24 %) patients. Control group consisted of healthy people ($n = 679$) who at the time of questioning did not have a diagnosis of malignant neoplasms. Mean age of the participants was 64 years. Quality of life characteristics associated with rehabilitation potential were determined using a non-specific questionnaire for quality of life evaluation SF-36.

Results. In patients of the treatment group, significant decrease in such quality-of-life characteristics as bodily pain and role-physical functioning was observed. In general, quality of life characteristics in this group were lower than in the control group. It was shown that patients with head and neck malignant neoplasms are prone to limiting social contacts which can be caused by their physical and emotional condition, and have significant pain syndrome. Role functioning is based on the effect of physical condition on daily role performance (work, daily chores) ($p = 0.001$). On the other hand, every characteristic reflecting various aspects of quality of life of patients with malignant head and neck tumors such as pain intensity, role-physical functioning can be corrected using symptomatic rehabilitation medicine and psychological support.

Conclusion. Data obtained using the SF-36 questionnaire can form a basis for early patient rehabilitation during in-hospital treatment. The use of various quality of life questionnaires in oncological patients positively affects treatment outcomes. The identified deviations of quality-of-life characteristics from normal values in patients with malignant head and neck neoplasms can be considered psychotherapeutic targets for psychologists, treatment physicians, rehabilitation specialists forming an interdisciplinary team. Collection of information about the patient prior to outpatient appointment promotes improved communication between the patient and the doctor, increases awareness about patient needs after treatment in medical specialists, increases quality of medical care and implementation of personalized medicine principles.

Keywords: quality of life, rehabilitation potential, Short Form-36 questionnaire, SF-36 questionnaire, rehabilitation, radiotherapy, head and neck tumor

For citation: Kuznetsova A.I., Vazhenin A.V., Ponomareva I.V. et al. The role of psychological characteristics and quality of life in patients with head and neck tumors during treatment and rehabilitation. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):82–92. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-82-92>

Введение

Лечение злокачественных новообразований головы и шеи может негативно влиять на внешность, физическое самочувствие, речь и глотание, эмоциональное благополучие и социальную активность пациентов [1]. Оценка качества жизни (КЖ) больных с данной патологией в настоящее время приобретает все большую актуальность, поскольку этот показатель является неотъемлемой частью психосоциального статуса и может обуславливать выживаемость. Однако определение КЖ сопряжено с рядом сложностей.

Существуют несколько опросников, позволяющих определить КЖ пациентов с онкологическими заболеваниями. Стандартный опросник проблем пациентов Patients Concerns Inventory (PCI), разработанный в 2009 г. в Великобритании для оценки КЖ больных с опухолями головы и шеи, включает 56 вопросов. Он создан для определения значимости личных, эмоциональных и физических проблем больных. Основная цель применения данного опросника — улучшение коммуникации между врачом и пациентом для реализации персонализированного подхода. Информация, получаемая при анализе ответов, помогает сосредоточить внимание врача на том, что действительно важно для конкретного больного. Опросник PCI помогает определить особенности течения, симптомы заболевания и тревоги пациентов. На данный момент опубликовано большое количество работ, посвященных оценке других опросников КЖ пациентов. Однако до сих пор не определена достоверность опросника PCI, не проведены систематический анализ эффективности его использования в клинической практике и сравнение с неспецифическим опросником оценки КЖ Short Form-36 (SF-36), разработанным в 1992 г. в рамках исследования медицинских результатов.

В ходе исследования S. N. Rogers и соавт. выявлено, что использование опросников КЖ помогает учесть потребности больных и способствует реализации комплексного подхода к оказанию медицинской помощи [2]. После этого весьма успешного пилотного проекта опросник PCI стал применяться узкими специалистами, консультирующими пациентов с опухолями головы и шеи. Немного позже N. Ghazali и соавт. отметили повышение эффективности лечения и КЖ больных, которые сообщали о своих проблемах с помощью опросников, за счет своевременного выявления симптомов и направления пациентов на консультацию к специалистам, а также организации соответствующего ухода в период реабилитации [3]. В то же время J. Flexen и N. Ghazali обнаружили, что при использовании только опросника University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QoL) внимание в основном уделяется проблемам с внешностью и не принимаются во внимание важные симптомы, связанные с общим состоянием пациента. Опросник PCI же их учитывал.

Авторы пришли к выводу, что эти опросники дополняют друг друга, обеспечивая полный скрининг пациентов с дефектами лица и низким КЖ, что очень важно [4].

Одновременное использование нескольких опросников КЖ позволило всем пациентам с нарушением глотания и речи обсудить эти симптомы во время амбулаторного приема и получить направление на консультации профильных специалистов, врачей мультидисциплинарной команды [5, 6]. Согласно данным A. Kanatas и соавт. совместное использование опросников КЖ UW-QoL, SF-36 и PCI способствует выявлению психологического дистресса в стационаре [7] и дает возможность провести динамическое наблюдение и оценку болевого синдрома в амбулаторных условиях [8]. Позже N. Ghazali и соавт. подтвердили, что самооценка страха развития рецидива с помощью опросника PCI является ценным инструментом для определения значимого уровня тревоги, связанной с возможностью прогрессии злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи [9], и дает пациентам возможность выбора специалистов многопрофильной команды, с которыми они хотели бы проконсультироваться [10]. Детальный анализ полученных данных позволил узнать, почему больным в некоторых ситуациях не ясно, к кому обращаться с той или иной проблемой и каким образом выбор опросника влияет на мнение специалиста [11].

Результаты исследования A. Kanatas и соавт. подтвердили, что использование PCI позволяет выявить проблемы и опасения пациентов, которые врачи могут обсудить во время амбулаторного или стационарного приема, что позволяет оптимизировать консультацию, обеспечивает удовлетворение потребностей больных и повышает качество оказания медицинской помощи [12]. Малазийские исследователи J. M. Natta и соавт. выявили, что сбор данных с помощью стандартизованных опросников является удобным и полезным [13]. Это способствовало дальнейшему использованию данного метода в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта. Большинство больных проходили реабилитацию после проведенного лечения (87,5 % случаев). У 63,9 % пациентов было заболевание III–IV стадии; 59,7 % пациентов перенесли операцию. По результатам применения опросников PCI и The University of Washington Quality of Life Questionnaire (UWQoL) самыми значимыми оказались проблемы в физическом функционировании (94,4 % случаев), проблемы в социальных/семейных отношениях отмечены у 4,2 % пациентов. Наблюдались значимые связи между возрастом больного и личностным функционированием ($p = 0,02$), уровнем образования, эмоциональным состоянием ($p = 0,05$) и проблемами в социальных/семейных отношениях ($p = 0,04$), а также между стадией по классификации Timor, Nodus and Metastasis и личностным функционированием ($p = 0,03$) [13].

N. Ghazali и соавт. определили клинические, патологические факторы и факторы КЖ, связанные со здоровьем, которые обуславливали психологические потребности и социальные и психологические проблемы пациентов [14]. S.N. Rogers и P. Hazeldine с помощью опросника PCI выявили, что 9 из 24 больных, сообщивших о своих самых серьезных проблемах, высказали пожелание, чтобы они обсуждались во время амбулаторного приема специалиста или в лечебно-профилактическом учреждении [15]. В результате 5 пациентов в последующем обсудили свои проблемы на приеме у врача, 3 из них были направлены к клиническому психологу, 1 – к медицинской сестре, осуществляющей уход за больным. Авторы сделали выводы, что использование опросника PCI может дать больше информации о здоровье пациента, чем регистрация клинических характеристик [15]. В дальнейшем они проанализировали данные 464 больных с ЗНО головы и шеи, обследованных в период с 2007 г. по 2013 г., и сообщили о том, что применение данного опросника и количество отмеченных пунктов имеют корреляцию с предикторами КЖ. Медиана (межквартильный размах) количества выбранных в опроснике пунктов составила 3 (1–6) пункта, что было связано с количеством серьезных проблем (дисфункций) по 12 вопросам опросника UWQoL (коэффициент корреляции Спирмена ($r_s = 0,51$)), по шкале «Общее качество жизни» опросника SF-36 ($r_s = -0,41$) и 2 подшкалами – «Физическое функционирование» ($r_s = -0,46$) и «социально-эмоциональное функционирование» ($r_s = -0,53$) [16].

Результаты исследования S. Allen и соавт. показали, что с помощью опросника PCI можно выявить проблемы пациентов из более низких социально-экономических слоев в рамках планового наблюдения [17]. Это позволяет проводить целенаправленное многопрофильное лечение и способствует улучшению результатов терапии такой трудно анализируемой группы больных [17], а в некоторых случаях дает возможность направлять их на консультацию к тем врачам, которые, по их мнению, с наибольшей вероятностью смогут помочь устранить факторы, оказывающие неблагоприятное воздействие на КЖ [18]. Данные, полученные M. Aguilar и соавт., демонстрируют, что проблемы со здоровьем полости рта, возникшие в период реабилитации после специализированного лечения, составляют почти 50 % всех осложнений, связанных с опухолями головы и шеи (20 из 45 пунктов опросника PCI) [19]. Выявлены проблемы по 8 из 15 пунктов опросника, статистически связанных с КЖ: 4 относились к клинической ответственности стоматологов (жевание/прием пищи, состояние зубов/зубы, открывание рта, слюноотделение), еще 4 представляли проблему для врачей-стоматологов (боль в голове/шее, глотание, речь/голос/понимание, вкус) [19].

S. Rogers и соавт. представили данные о распределении ресурсов лечебного учреждения (помощь паци-

ентам и клиническая сфера) при внедрении опросников КЖ во всех амбулаторных отделениях онкологического профиля [20]. Это позволило выявить пациентов с риском развития значительного дистресса [21]. N. Ghazali и соавт. отметили, что факторы, вызывающие значительный дистресс, связаны с эмоциональными/психологическими проблемами и физическим функционированием. По данным N. Miller и соавт., опросник PCI специфичен для опухолей головы и шеи и отличается от других опросников, которые являются более общими инструментами диагностики рака, но не отражает КЖ пациентов [22]. В свою очередь, анализ данных опроса, полученных из анкет больных, показал, что больные могут быть против обсуждения со своим врачом опасений по поводу развития рецидива из-за страха показаться неблагодарными или испортить с ним отношения, взаимопонимание (комплаенс) [23].

Разнообразие проблем пациентов подчеркивает необходимость комплексной оценки показателей здоровья в ходе последующего наблюдения, а включение ее в плановые консультации даст возможность отследить динамику [24]. В ходе лонгитюдного исследования, проведенного S. Rogers и соавт., у 88 пациентов с опухолями головы и шеи, получивших хирургическое лечение, опросник PCI применялся 157 раз: у 71 % (55/77) больных – хотя бы 1 раз в 1-й год, у 57 % (29/51) – во 2-й год, и у 37 % (13/35) – в 3-й год. Почти 50 % (7 из 17) пациентов, у которых не использовался опросник, умерли в течение 12 мес после операции, 6 пациентов были старше 80 лет.

Опыт использования PCI в период пандемии коронавируса показал, что он подходит для проведения удаленных консультаций [25], особенно перед началом, во время и после противоопухолевого лечения. Однако необходимо получить дополнительные клинические данные, чтобы убедиться, что такие консультации оптимальны для пациентов с ЗНО головы и шеи [26]. A. Aminnudin и соавт. отметили, что при заполнении опросника PCI чаще всего больные отмечали пункт «Рецидив или страх прогрессирования» (31,8 % случаев), особенно это касалось больных, срок лечения которых составил от 1 мес до 1 года ($n = 84$; $p = 0,001$). Авторы сделали вывод, что последующие плановые консультации должны включать вопросы о проблемах пациента и оценку КЖ с целью реализации комплексного пациентоориентированного подхода к лечению и реабилитации [27]. В ходе многоцентрового исследования D. Mr. Broderick и соавт. применялись модифицированный вариант 4-й версии опросника UW-QoL, опросник PCI, дистресс-термометр и опросник SF-36. У 368 больных с ЗНО головы и шеи оценка проводилась на 1-м этапе лечения, медиана времени проведения опроса составила 194 (125–249) дня после установления диагноза и 103 (71–162) дня после окончания лечения

[28]. Выявление ксеростомии было тесно связано с показателями КЖ, значительно влияло на здоровье и вызывало психологические проблемы у пациентов [28]. В ходе оценки результатов реабилитации через 1 год после лечения R. Elaldi и соавт. выявили, что определение потребностей и проблем больных с плоскоклеточным раком головы и шеи, а также коррекция выраженных симптомов и психологического стресса являются важнейшими шагами к улучшению КЖ [29]. Страх развития рецидива был основным негативным фактором, за которым следовали проблемы соматического характера: разрушение зубов, ксеростомия, утомляемость, нарушение речи, затруднения в приеме пищи, болезненность мышц шеи. Пациенты испытывали потребность в консультациях хирурга, логопеда, эрго-терапевта, врача физической и реабилитационной медицины. Количество выявленных у больных проблем с использованием опросника PCI-HN (версия для пациентов с ЗНО головы и шеи) отрицательно коррелировало со значениями по шкалам «Физическое функционирование» ($r < 0,40$) и положительно — с общим состоянием, локальной симптоматикой ($r > 0,40$). Психологический дистресс был основным фактором, определяющим КЖ ($p < 0,0001$) [29]. S. N. Rogers и соавт. выявили, что примерно каждый 10-й пациент с ЗНО головы и шеи, посещающий плановые амбулаторные консультации, сообщает о высоком уровне страха возникновения рецидива [30]. По обобщенным данным J. Twigg и соавт., по результатам опроса примерно у 26–29 % больных отмечается неудовлетворительное КЖ. Общее количество и некоторые отдельные пункты модифицированного опросника PCI-HN, помеченные больными с ЗНО головы и шеи ($n = 310$), явились предикторами неблагоприятного исхода [31].

Таким образом, использование опросников КЖ может быть интегрировано в повседневную клиническую практику. Согласно рекомендациям Национальной службы здравоохранения Великобритании применение таких опросников у пациентов с ЗНО головы и шеи характеризуется невысокой себестоимостью, что обеспечивает экономическую пользу при организации плановой медицинской помощи. Данные, полученные с помощью опросника PCI, используются специалистами междисциплинарной команды и врачами смежных специальностей в рамках планового лечения, амбулаторного и стационарного приемов [32]. Возможность консультации пациентов в период реабилитации с использованием опросника PCI-HN позволяет выявить симптомы, коррекция которых важна при оказании качественной медицинской помощи [33]. Результаты многих исследований и анкетирований демонстрируют, что опросники КЖ просты в применении и их можно применять на разных этапах установления диагноза и терапии. Более чем у 50 % пациентов, полу-

чивших лечение по поводу ЗНО головы и шеи, с их помощью выявлены различные проблемы со стороны полости рта [34], что потребовало консультации, наблюдения и лечения у стоматолога, врача-ортодонта и стоматолога-протезиста. Это указывает на необходимость включения стоматологов в междисциплинарную команду, участвующую в комплексной реабилитации пациентов с ЗНО головы и шеи, что позволит достичь наилучших результатов и обеспечить ориентированность на конкретного больного [19].

Цель исследования — определить возможность использования неспецифического опросника SF-36 для оценки показателей качества жизни и реабилитационного потенциала пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи при различных вариантах радикального курса лучевой терапии.

Материалы и методы

В исследование вошли 68 больных с ЗНО головы и шеи, которым с 2019 по 2021 г. в Клинической больнице «РЖД-Медицина города Челябинск» и на кафедре онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета проводили лучевую/химиолучевую терапию на фоне сопроводительного симптоматического лечения и нутритивной поддержки (калорийность рациона — 25–30 ккал/кг массы тела в сут, доза белка — 1,0–1,5 г/кг массы тела в сут). Полученные данные сравнивались с результатами тестирования группы здоровых людей ($n = 679$), у которых на момент опроса не были диагностированы ЗНО (контрольная группа). Средний возраст участников исследования составил 64 года.

Психологические характеристики и КЖ участников исследования определяли с помощью неспецифического опросника для оценки КЖ SF-36, широко используемого для оценки КЖ больных в Европе и США.

В основной группе опрос пациентов выполняли после консультации онколога на раннем этапе лечения. Всем больным проводили радикальный конвенциональный курс лучевой/химиолучевой терапии в режиме традиционного или динамического фракционирования с использованием аппарата TERABALT-100 до суммарной очаговой радикальной дозы в соответствии с российскими клиническими рекомендациями. В случае развития лучевой токсичности I–II степени в ходе 1-го этапа лечения или ухудшения соматического статуса пациентов лечение прерывалось с целью купирования нежелательных токсических явлений и компенсации сопутствующей патологии. Курс непрерывного лечения получил 41 (59,42 %) больной, лечение с перерывом в 10–14 дней — 27 (40,58 %). На момент начала терапии все пациенты основной группы имели гистологически подтвержденный диагноз «ЗНО

головы и шеи». Полный курс лечения закончили все исследуемые.

У 32 (47,08 %) больных опухоль локализовалась в гортани, у 8 (11,76 %) – в глотке, у 6 (8,82 %) – в околоушной слюнной железе, у 13 (19,11 %) – в полости рта, у 9 (13,23 %) – в околоносовых пазухах и носоглотке. Курс радикальной фотонной терапии в самостоятельном варианте получили 59 (86,76 %) пациентов, курс химиолучевого лечения – 9 (13,24 %).

Характеристика пациентов исследуемой группы представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы ($n = 68$)

Table 1. Characteristics of the patients in the treatment group ($n = 68$)

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Возраст, лет: Age, years:	
<60	18 (26,47)
61–70	21 (30,88)
≥71	29 (42,65)
Наличие сопутствующих заболеваний (коморбидный статус по общему количеству хронических заболеваний, требующих наблюдения смежного специалиста): Presence of concomitant diseases (comorbid status per total number of chronic diseases requiring observation by a separate specialist):	
0–1 (отсутствие коморбидности) 0–1 (absence of comorbidity)	22 (32,35)
>2 (наличие коморбидности) >2 (presence of comorbidity)	46 (67,64)
Т-стадия: T-stage:	
T2	7 (10,29)
T3	36 (52,94)
T4	25 (36,76)
Стадия: Stage:	
I–II	7 (10,29)
III–IV	61 (89,71)

У 61 (89,71 %) пациента основной группы были опухоли III–IV стадии, у 46 (67,64 %) – отягощенный коморбидный статус (≥ 2 сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии, требующих сопроводительной поддерживающей терапии на протяжении всего курса лучевой терапии). Больше всего случаев сопутствующей патологии выявлено у больных 71 года и старше, что обусловлено ухудшением коморбидного статуса с возрастом.

Результаты

Результаты опроса продемонстрировали, что низкие показатели по шкалам «Интенсивность боли»,

«Физическое функционирование» и «Ролевое функционирование» у пациентов с ЗНО головы и шеи коррелируют с неудовлетворительным КЖ (табл. 3). В целом показатели КЖ в основной группе были ниже, чем в контрольной.

Представленные в табл. 3 показатели КЖ свидетельствуют о выявленных физических (значение по шкале «Физическое функционирование» – 24,6 балла) и эмоциональных (значение по шкале «Эмоциональное состояние» – 31,1 балла) проблемах в ролевом функционировании пациентов с ЗНО головы и шеи. У здоровых респондентов показатели КЖ по этим шкалам оказались выше (значение по шкале «Физическое функционирование» – 53,8 балла, по шкале «Эмоциональное состояние» – 57,2 балла). В основной группе значения по шкалам «Интенсивность боли» и «Физическое функционирование» были ниже, чем в контрольной группе, – 9,4 и 58 баллов соответственно. Выявлено, что пациенты с ЗНО головы и шеи в большей степени склонны к ограничению социальных контактов, что может быть связано с их физическим и эмоциональным состояниями, а также с выраженным болевым синдромом. Ролевое функционирование (работа, выполнение повседневных обязанностей) обусловлено физическим состоянием.

Таким образом, выявлено значительное снижение КЖ у пациентов с ЗНО головы и шеи. Интерпретация полученных данных и учет вида шкалы оценки КЖ онкологических больных могут служить основой для разработки эффективной реабилитационной программы. В свою очередь, значения по отдельным шкалам КЖ пациентов с ЗНО головы и шеи могут стать ориентиром для использования персонализированной пациентоориентированной терапевтической программы, включающей корректирующие мероприятия, направленные на повышение КЖ с помощью методов симптоматической, реабилитационной медицины и психологической поддержки, что позволит закончить запланированный курс лечения и уменьшить количество перерывов в терапии.

Мы провели сравнительный анализ средних значений показателей КЖ у пациентов с ЗНО головы и шеи и здоровых респондентов с помощью t -критерия Стьюдента. Его результаты представлены в табл. 4.

Выявлены статистически значимые различия в показателях по шкалам «Физическое функционирование» ($p = 0,001$) и «Ролевое функционирование» между основной и контрольной группами, обусловленные физическим состоянием ($p = 0,001$), ухудшение которого может привести к резкому снижению способности выполнять повседневные задачи (самообслуживание, прием пищи, передвижение) и затруднениям в исполнении привычных социальных ролей, или к невозможности этого (работа, обязанности по дому). В некоторых случаях пациенты проявляют поведенческую пассивность

Таблица 2. Распределение пациентов основной группы с различной сопутствующей патологией в зависимости от возраста, n
Table 2. Distribution of the patients of the treatment group with different concomitant pathology per age, n

Патология Pathology	<60 лет <60 years	61–70 лет 61–70 years	71 год и старше 71 years and older
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	3	4	9
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	8	11	12
Заболевания периферических сосудов Peripheral vascular disease	9	7	14
Инсульт или транзиторная ишемическая атака Stroke or transient ischemic attack	11	4	8
Деменция Dementia	1	2	2
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	12	4	17
Язвенная болезнь, гастрит Peptic ulcer disease, gastritis	8	9	12
Заболевания печени Liver diseases	3	4	9
Неосложненный диабет Uncomplicated diabetes	12	8	18
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней Diabetes mellitus affecting target organs	4	5	9

Таблица 3. Средние значения показателей качества жизни (реабилитационного потенциала) у пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи, получающими радикальный курс лучевой терапии, баллы
Table 3. Mean values of the quality-of-life characteristics (rehabilitation potential) in patients with head and neck malignant neoplasms receiving radical radiotherapy course, score

Table 3. Mean values of the quality-of-life characteristics (rehabilitation potential) in patients with head and neck malignant neoplasms receiving radical radiotherapy course, score

Шкала Scale	Основная группа (n = 68) Treatment group (n = 68)	Контрольная группа (n = 679) Control group (n = 679)
Физическое функционирование Physical functioning	58,0	77,0
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Role-physical functioning	24,6	53,8
Интенсивность боли Bodily pain	19,4	61,3
Общее состояние здоровья General health	41,4	56,5
Жизненная активность Vitality	41,4	55,1
Социальное функционирование Social functioning	42,2	69,6
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Role-emotional functioning	31,1	57,2
Психическое здоровье Mental health	49,0	58,8

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа средних значений показателей качества жизни пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи и у здоровых лиц, баллы

Table 4. Results of comparative analysis of mean quality of life values in patients with malignant head and neck neoplasms and healthy individuals, score

Шкала Scale	Основная группа (n = 68) Treatment group (n = 68)	Контрольная группа (n = 679) Control group (n = 679)	t-критерий Стьюдента Student's t-test	p
Физическое функционирование Physical functioning	58,0	77,0	-45,49	0,001
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Role-physical functioning	24,6	53,8	-150,54	0,001
Интенсивность боли Bodily pain	19,4	61,3	-205,37	0,001
Общее состояние здоровья General health	41,4	56,5	-39,984	0,001
Жизненная активность Vitality	41,4	55,1	-35,89	0,001
Социальное функционирование Social functioning	42,2	69,6	-100,64	0,001
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Role-emotional functioning	31,1	57,2	-58,93	0,001
Психическое здоровье Mental health	49,0	58,8	-17,56	0,001

и зависимость от помощи близких. У них может сформироваться роль больного, которая становится доминирующей. В ходе реабилитации пациенты иногда игнорируют рекомендации специалиста из-за астении («я слишком слаб, чтобы делать упражнения») или чрезмерной концентрации на симптомах, ипохондрического настроя.

Обнаружены значимые различия в показателях по шкале «Интенсивность боли» ($p = 0,001$) между основной и контрольной группами. Боль при ЗНО головы и шеи зачастую имеет хронический, изматывающий характер, кроме того, болевой синдром связан с жизненно важными функциями (жевание, глотание, речь). В связи с этим боль становится главным фактором, определяющим поведение пациента. У больного может сформироваться избегающее поведение: отказ от приема пищи из-за болей при глотании, ограничение речевой активности и социальных контактов. Субъективная оценка болевых ощущений может быть сильнее самой боли, что приводит к отказу от необходимых реабилитационных процедур.

В группе пациентов с ЗНО головы и шеи показатели по шкалам «Общее состояние здоровья» ($p = 0,001$) и «Жизненная активность» ($p = 0,001$) также оказались статистически значимо ниже этих показателей у здоровых респондентов. Снижение данных показателей

КЖ сопровождается субъективным ощущением утраты здоровья и постоянным чувством усталости. Пациенты с ЗНО головы и шеи рационально, но зачастую чрезмерно экономят силы, отказываясь от любой активности, не являющейся строго необходимой. У них может снижаться мотивация к участию в реабилитационных мероприятиях, которые требуют энергетических затрат, а также формируется пессимистическая оценка собственного будущего и эффективности лечения [35].

При ЗНО головы и шеи резко снижаются показатели по шкале «Социальное функционирование» ($p = 0,001$). Изоляция пациентов с данной патологией вызвана не только с физическими ограничениями, но и изменением внешности (после хирургического лечения), наличием трахеостомы, нарушением речи. Больные могут сознательно ограничивать социальные контакты из-за чувства стыда, смущения, боязни быть непонятыми или стать обузой. Такое поведение разрушает социальные связи, что ведет к одиночеству и депрессии.

Снижение показателей по шкале «Рольное функционирование» обусловлено эмоциональным состоянием ($p = 0,001$) и психическим здоровьем ($p = 0,001$). У больных с ЗНО головы и шеи наблюдаются высокие уровни эмоционального дистресса, тревоги и депрессии, что мешает выполнению рабочих и семейных

обязанностей. Эмоциональная лабильность, плаксивость, раздражительность, апатия, снижение когнитивной функции являются препятствиями для понимания информации, которую дают врачи, и следования плану лечения. У пациентов с ЗНО головы и шеи могут также формироваться дисфункциональные когнитивные установки – катастрофизация, самостигматизация, что снижает приверженность терапии.

В свою очередь, физические, психологические и эмоциональные резервы каждого пациента индивидуальны и обуславливают возможность проведения мероприятий, направленных на восстановление, реабилитацию и продолжение специализированного лечения.

Реабилитационный потенциал – это физические и психологические возможности организма пациента, комплекс его психологических, социальных и личностных ресурсов. Полученные нами данные указывают на ухудшение реабилитационного потенциала пациентов с ЗНО головы и шеи по многим показателям КЖ: ограничение возможностей (низкие показатели по шкалам «Физическое функционирование», «Роль в функционировании», «Интенсивность боли»), снижение мотивационного ресурса (низкие показатели по шкалам «Общее состояние здоровья», «Жизненная активность», «Психическое здоровье»), высокий уровень тревожности и депрессия (низкие показатели по шкалам «Эмоциональное состояние», «Психическое здоровье»), дезорганизация социальной поддержки (низкие показатели по шкале «Социальное функционирование»), когнитивные барьеры (низкие показатели по шкалам «Эмоциональное состояние», «Психическое здоровье»).

Обсуждение

Оценка показателей КЖ является диагностическим инструментом для выявления слабых звеньев в системе адаптации пациентов и позволяет адресно и индиви-

дуально спланировать реабилитационные мероприятия, направленные на повышение реабилитационного потенциала в целом [36]. Таким образом, полученные с помощью опросника КЖ SF-36 данные могут лечь в основу ранней реабилитации пациентов (1-й этап реабилитации), осуществляемой в ходе лечения в стационаре. Выявленные отклонения показателей КЖ от нормальных значений у пациентов с ЗНО головы и шеи могут стать психотерапевтическими мишенями для психологов, лечащего врача, врача физической и реабилитационной медицины, входящих в междисциплинарную команду, работа которой направлена на восстановление пациентов, повышение их КЖ и результатов лечения. Различия в показателях КЖ между основной и контрольной группами могут быть использованы как индивидуальный психологический реабилитационный потенциал, что позволит сделать шаг к персонализированной медицинской помощи онкологическим больным.

Заключение

Результаты исследований демонстрируют, что использование различных опросников КЖ, в том числе неспецифического опросника SF-36, у онкологических пациентов положительно влияет на исход лечения. Особенно актуально их применение в ходе консультаций с незнакомым пациенту или не очень опытным специалистом, так как это позволяет обеспечить комплаенс между больным и врачом. Использование методик предварительного сбора информации о пациенте перед амбулаторным приемом улучшает коммуникацию между врачом и больным, повышает осведомленность специалистов о его потребностях после лечения, качество оказания медицинской помощи и способствует реализации принципов персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crowder S.L. Quality of life, coping strategies, and supportive care needs in head and neck cancer survivors: a qualitative study. *Support Care Cancer* 2021;29(8):4349–56. DOI: 10.1007/s00520-020-05981-1
2. Rogers S.N. The development of a Patients Concerns Inventory (PCI) to help reveal patients concerns in the head and neck clinic. *Oral Oncol* 2009;45(7):555–61. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.09.004
3. Ghazali N. Treatment referral before and after the introduction of the Liverpool Patients Concerns Inventory (PCI) into routine head and neck oncology outpatient clinics. *Support Care Cancer* 2011;19(11):1879–86. DOI: 10.1007/s00520-011-1222-9
4. Flexen J., Ghazali N. Identifying appearance-related concerns in routine follow-up clinics following treatment for oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50(4):314–20. DOI: 10.1016/j.bjoms.2011.05.005
5. Важенин А.В., Циринг Д.А. Психологические факторы обращения женщин с заболеванием раком молочной железы за специализированной медицинской помощью. *Вопросы онкологии* 2023;69(1):102–7. Vazhenin A.V., Tsiring D.A. Psychological factors of women with breast cancer seeking specialized medical care. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2023;69(1):102–7. (In Russ.).
6. Ghazali N., Kanatas A. Use of the Patient Concerns Inventory to identify speech and swallowing concerns following treatment for oral and oropharyngeal cancer. *J Laryngol Otol* 2012;126(8):800–8. DOI: 10.1017/S0022215112001107

7. Kanatas A., Ghazali N. The identification of mood and anxiety concerns using the patients concerns inventory following head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(4):429–36. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.12.021
8. Rogers S.N., Cleator A.J. Identifying pain-related concerns in routine follow-up clinics following oral and oropharyngeal cancer. *World J Clin Oncol* 2012;3(8):116–25. DOI: 10.5306/wjco.v3.i8.116
9. Ghazali N., Cadwallader E. Fear of recurrence among head and neck cancer survivors: longitudinal trends. *Psychooncology* 2013;22(4):807–13. DOI: 10.1002/pon.3069
10. Ghazali N., Kanatas A. The Patient Concerns Inventory: a tool to uncover unmet needs in a cancer outpatient clinic. *Bull Royal College Surg Engl* 2013;95(3):1–6. DOI: 10.1308/147363513X13500508919899
11. Ghazali N., Roe B., Lowe D., Rogers S.N. Uncovering patients' concerns in routine head and neck oncology follow up clinics: an exploratory study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51(4):294–300. DOI: 10.1016/j.bjoms.2012.08.002
12. Kanatas A., Ghazali N., Lowe D. et al. Issues patients would like to discuss at their review consultation: variation by early and late stage oral, oropharyngeal and laryngeal subsites. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(3):1067–74. DOI: 10.1007/s00405-012-2092-6
13. Hatta J.M., Doss J.G., Rogers S.N. The feasibility of using Patients Concerns Inventory (PCI) in managing Malaysian oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(2):147–55. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.08.006
14. Ghazali N., Roe B., Lowe D., Rogers S.N. Patients concerns inventory highlights perceived needs and concerns in head and neck cancer survivors and its impact on health-related quality of life. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(4):371–9. DOI: 10.1016/j.bjoms.2015.01.022
15. Rogers S.N., Hazeldine P. How often do head and neck cancer patients raise concerns related to intimacy and sexuality in routine follow-up clinics? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(1):207–17. DOI: 10.1007/s00405-014-2971-0
16. Rogers S.N., Lowe D., Kanatas A. Suitability of the Patient Concerns Inventory as a holistic screening tool in routine head and neck cancer follow-up clinics. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54(4):415–21. DOI: 10.1016/j.bjoms.2016.01.018
17. Allen S., Lowe D., Harris R.V. et al. Is social inequality related to different patient concerns in routine oral cancer follow-up clinics? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(1):451–9. DOI: 10.1007/s00405-016-4208-x.2016Jul22
18. Breeze J., Morrison A., Dawson D. et al. Health-related quality of life after treatment for neoplasia of the major salivary glands: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54(7):806–11. DOI: 10.1016/j.bjoms.2016.05.018
19. Aguilar M.L., Sandow P., Werning J.W. et al. The head and neck cancer Patient Concern Inventory: patient concerns' prevalence, dental concerns' impact, and relationships of concerns with quality of life measures. *J Prosthodont* 2017;26(3):186–95. DOI: 10.1111/jopr.12496
20. Rogers S.N., Pearson T., Lowe D. How easy and confident do patients feel about using an iPad to complete the Patient Concerns Inventory without assistance in a busy head and neck oncology outpatient review clinic. *Oral Cancer* 2017;1:1–5. DOI: 10.1007/s41548-017-0001-9
21. Ghazali N., Roe B., Lowe D. et al. Using the patients concerns inventory for distress screening in post-treatment head and neck cancer survivors. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(10):1743–8. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.07.009
22. Miller N., Rogers S.N. A review of question prompt lists used in the oncology setting with comparison to the patient concerns inventory. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27(1). DOI: 10.1111/ecc.12489
23. Ozakinci G., Swash B., Humphris G. et al. Fear of cancer recurrence in oral and oropharyngeal cancer patients: an investigation of the clinical encounter. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27(1). DOI: 10.1111/ecc.12785
24. Rogers S.N., Ahiaku S., Lowe D. Is routine holistic assessment with a prompt list feasible during consultations after treatment for oral cancer? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018;56(1):24–8. DOI: 10.1016/j.bjoms.2017.09.013
25. Kanatas A., Rogers S.N. The role of the Head and Neck cancer-specific Patient Concerns Inventory (PCI-HN) in telephone consultations during the COVID-19 pandemic. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020;58(5):497–9. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.04.010
26. Пономарева И.В., Пахомова Я.Н. Психологические особенности больных злокачественными новообразованиями наиболее частых локализаций. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2023;2:41–7. Ponomareva I.V., Pakhomova Ya.N. Psychological characteristics of patients with malignant neoplasms of the most common localizations. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2023;2:41–7. (In Russ.).
27. Aminnudin A.N., Doss J.G., Ismail S.M. et al. Can post-treatment oral cancer patients' concerns reflect their cancer characteristics, HRQoL, psychological distress level and satisfaction with consultation? *Ecancermedicalscience* 2020;14:1118. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1118
28. Broderick D. Mr., Lowe D., Kanatas A., Rogers S.N. How much of a problem is too much saliva for patients following head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020;58(9):e51–6. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.05.033
29. Elaldi R., Roussel L.M., Gal J. et al. Correlations between long-term quality of life and patient needs and concerns following head and neck cancer treatment and the impact of psychological distress. A multicentric cross-sectional study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278(7):2437–45. DOI: 10.1007/s00405-020-06326-8
30. Rogers S.N., Monssen C., Humphris G.M. et al. Which head and neck cancer patients are most at risk of high levels of fear of cancer recurrence. *Front Psychol* 2021;12:671366. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.671366
31. Twigg J., Kanatas A., Humphris G.M. et al. Risk stratification for poor health-related quality of life following head and neck cancer through the aid of a one-page item prompt list. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2021;51(8):1000–6. DOI: 10.1016/j.ijom.2021.08.028
32. Ezeofor V., Spencer L.H., Rogers S.N. et al. An economic evaluation supported by qualitative data about the Patient Concerns Inventory (PCI) versus standard treatment pathway in the management of patients with head and neck cancer. *Pharmacoecon Open* 2022;6(3):389–403. DOI: 10.1007/s41669-021-00320-4
33. Mortensen A., Wessel I., Rogers S.N. et al. Needs assessment in patients surgically treated for head and neck cancer – a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2022;30(5):4201–18. DOI: 10.1007/s00520-021-06759-9
34. Лукина Е.Ю., Важенин А.В., Кузнецова А.И. Оценка эффективности применения сочетанной фотонно-нейтронной терапии в зависимости от глубины залегания первичного очага у пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. *Опухоли головы и шеи* 2011;3:11–6. Lukina E.Yu., Vazhenin A.V., Kuznetsova A.I. Evaluation of the effectiveness of combined photon-neutron therapy depending on the depth of the primary lesion in patients with malignant neoplasms of the head and neck. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2011;3:11–6. (In Russ.).
35. Rogers L.Q., Courneya K.S., Robbins K.T. et al. Physical activity and quality of life in head and neck cancer survivors. *Support Care Cancer* 2006;14(10):1012–9. DOI: 10.1007/s00520-006-0044-7
36. Lee Y.H., Lai G.M., Lee D.C. et al. Promoting physical and psychological rehabilitation activities and evaluating potential links among cancer-related fatigue, fear of recurrence, quality of life, and physiological indicators in cancer survivors. *Integr Cancer Ther* 2018;17(4):1183–94. DOI: 10.1177/1534735418805149

Вклад авторов

А.И. Кузнецова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
А.В. Важенин: разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи;
И.В. Пономарева, Е.С. Меньшикова: сбор и статистическая обработка данных;
Д.А. Циринг: сбор и обработка данных, редактирование.

Authors' contributions

A.I. Kuznetsova: development of the concept and design of research, data collection and processing, article writing;
A.V. Vazhenin: development of the concept and design of research, review of the literature on the topic of the article;
I.V. Ponomareva, E.S. Menshikova: data collection and statistical processing;
D.A. Tsiring: data collection and processing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Кузнецова / A.I. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0002-2496-8273>
А.В. Важенин / A.V. Vazhenin: <https://orcid.org/0000-0002-7912-9039>
И.В. Пономарева / I.V. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0001-8600-3533>
Д.А. Циринг / D.A. Tsiring: <https://orcid.org/0000-0001-7065-0234>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-93-100>

Osteoradionecrosis of the maxillofacial region: contemporary treatment after radiotherapy (a literature review)

A.B. Dymnikov, I.A. Zaderenko, B.C. Mabhurasi, H. Alsayed Hachem, A.S. Sharapo, C. Manenji, S. Dagher, S.Yu. Ivanov

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

Contacts: Anton Sergeevich Sharapo ant.sharapo@yandex.ru

Introduction. Osteoradionecrosis (ORN), a severe and potentially deadly bone complication arising from radiation therapy in the head and neck region, is defined by exposed, irradiated bone that fails to alleviate within three months, with no signs of remaining tumor or cancer recurrence. Research into more effective, less invasive, and safer treatments for ORN is of great importance, highlighting the need for Maxillofacial surgeons and oncologists to carefully select the most suitable treatment plan based on the disease's advancement. Considering the central role of the RANKL-RANK system in the remodelling and resorbing processes of the bone, new therapies with denosumab and bisphosphonate have been used recently with promising results.

Aim. To evaluate modern conservative and surgical methods in treatment of ORN in the maxillofacial region, based on literature review.

Materials and methods. This study employed a retrospective review of articles and publications from 2018 to 2024, utilizing databases such as Google Scholar, PubMed, Springer Link, and Science Direct. A comprehensive search, utilizing the keywords such as: "jaw osteoradionecrosis", "head and neck cancer", "radiotherapy", "denosumab", "bisphosphonates", yielded 318 articles. These articles were then meticulously screened based on their conclusions, and those deemed irrelevant to the research topic were excluded such as experiments conducted on non-human subjects, as well as treatments with unfavourable prognoses and recovery rates. Following a comprehensive analysis of the remaining publications, 47 articles were selected for inclusion in this review.

Conclusion. The management of ORN is dependent on the severity and progression stage of the condition. Early stages of ORN have demonstrated responsiveness to treatments such as PENTOCLO and ozone therapy. In contrast, stages II and III of ORN require more invasive surgical approaches. The integration of surgical methods with non-invasive therapies has been associated with enhanced patient outcomes.

Keywords: osteoradionecrosis, head and neck cancer, radiotherapy, bisphosphonates, denosumab

For citation: Dymnikov A.B., Zaderenko I.A., Mabhurasi B.C. et al. Osteoradionecrosis of the maxillofacial region: contemporary treatment after radiotherapy (a literature review). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025; 15(4):93–100.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-93-100>

Остеорадионекроз челюстно-лицевой области: современные методы лечения после радиотерапии (обзор литературы)

A.B. Дымников, И.А. Задеренко, В.С. Мабхураси, Н. Аلسayed Хачем, А.С. Шарapo, С. Маненджи, С. Дaггер, С.Ю. Иванов
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Антон Сергеевич Шарapo ant.sharapo@yandex.ru

Введение. Остеорадионекроз (ОРН) – тяжелое и потенциально смертельное осложнение радиационной терапии области головы и шеи – характеризуется обнажением облученной кости, не проходящим в течение 3 мес, без признаков остаточной опухоли или рецидива рака. Поиск более эффективных, безопасных и менее инвазивных методов лечения данной патологии является очень важной задачей, требующей от челюстно-лицевых хирургов и онкологов выбора наиболее подходящей стратегии лечения на основе распространенности заболевания. С учетом того, что

система RANKL-RANK играет главную роль в ремоделировании и резорбции кости, новые варианты терапии с включением деносуиба и бисфосфоната показали перспективные результаты.

Цель работы – оценить современные консервативные и хирургические методы лечения остеорадионекроза челюстно-лицевой области на основе данных анализа литературы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный обзор статей, опубликованных в 2018–2024 гг., найденных в базах данных Google Scholar, PubMed, Springer Link и Science Direct. Поиск работ осуществлялся с использованием ключевых слов «остеорадионекроз челюсти», «рак головы и шеи», «радиотерапия», «деносуиба», «бисфосфонаты». Всего найдено 318 статей. Проанализированы выводы работ. Статьи, признанные несоответствующими теме исследования, в том числе эксперименты на животных и исследования, посвященные методам лечения, продемонстрировавшим неблагоприятный прогноз и низкую эффективность, были исключены из анализа. После всестороннего анализа оставшихся публикаций в обзор вошли 47 статей.

Заключение. Лечение ОРН зависит от тяжести и стадии заболевания. При ОРН ранних стадий эффективны такие методы лечения, как PENTOCLO и озонотерапия. Однако при данной патологии II и III стадий требуется более инвазивное хирургическое вмешательство. Комбинация хирургических методов и неинвазивных методов терапии демонстрирует наилучшие исходы.

Ключевые слова: остеорадионекроз, рак головы и шеи, радиотерапия, бисфосфонаты, деносуиба

Для цитирования: Дымников А.Б., Задеренко И.А., Mabhurasi В.С. и др. Остеорадионекроз челюстно-лицевой области: современные методы лечения после радиотерапии (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2025;15(4): 93–100. (На англ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-93-100>

Introduction

Bone alterations following radiotherapy can manifest as post-radiation osteitis or osteoradionecrosis (ORN), typically emerging approximately one year post-irradiation. The diagnosis of ORN is supported by the localization of bone changes to the radiation field, the absence of associated soft tissue masses, and the stability of bone lesions over time. ORN represents a significant and debilitating complication characterized by the presence of exposed irradiated bone tissue that fails to heal within a three-month period, in the absence of residual tumor or recurrence of the previously treated malignancy [1].

The phenomenon of ORN in the jaw was first identified by C. Regaud in 1922, who observed bone necrosis in cancer patients receiving radiation therapy [2]. Subsequently, R. Marx conducted an extensive investigation of the condition in the 1980s, which led to the development of a pathophysiological model and the widely recognized three-stage classification [3–5]

Osteoradionecrosis is associated with several risk factors which include human papillomavirus infection [6] and the utilization of older radiation therapy methods involving substantial, unfocused radiation doses, such as 2D or 3D radiation therapy. Post radiation therapy dental extractions have proven to be a high-risk factor for ORN [7]. This finding is supported by a systematic review conducted by C. Lajolo et al. highlighting the crucial responsibility of dentists and oral surgeons to execute all dental procedures, including extractions and professional oral hygiene, prior to the commencement of radiation therapy [8]. In contrast, cutting-edge techniques like intensity modulated radiation therapy or intensity modulated proton therapy minimize the risk of ORN [6].

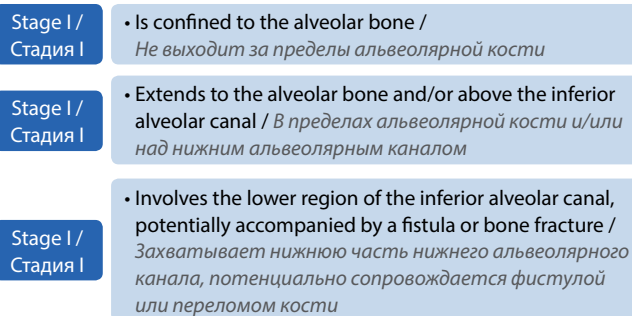


Fig. 1. Notani's classification of osteoradionecrosis by location [9]

Рис. 1. Классификация остеорадионекроза Нотани в зависимости от локализации [9]

Multiple staging methods for ORN have been developed to assist maxillofacial surgeons and oncologists in creating more effective treatment strategies. These methods consider factors such as patient response to current medication, extent of bone loss, radiological images, duration of bony exposure, ORN progression, and the presence of any other oral maxillofacial lesions. The classification of ORN severity employs various techniques, including Marx R staging system, which relies on the patient's response to hyperbaric oxygen therapy (HBO) [3]. Another method is Notani's classification, which categorizes ORN based on anatomical location and boundaries. This system can be seen in the fig. 1.

Osteoradionecrosis can manifest in various clinical forms, such as pain, unsightly bone exposure, bone separation, and in certain instances, fistula development. If left untreated, ORN can advance to serious complications, potentially resulting in mandibular fractures, compromised

jaw function, and ultimately sepsis, posing a grave threat to the patient's life [10].

Aim of the work – evaluation of modern conservative and surgical methods in treatment of ORN in the maxillofacial region, based on literature review.

Difference between osteoradionecrosis, medical related necrosis of the jaw and osteomyelitis

Differentiating between ORN, medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), and chronic suppurative osteomyelitis is crucial because these conditions share similarities and it can be challenging to make the correct diagnosis without clinical, radiological, and histological information. A well-known side effect of treatment with bisphosphonates, denosumab, and other medications, including anti-angiogenic agents and cutting-edge anti-cancer medications, is MRONJ. Patients receiving these drugs for a variety of cancerous conditions as well as those with osteopenia and osteoporosis have reported experiencing it [11]. On the other hand, odontogenic microbes are the primary cause of chronic suppurative osteomyelitis, an inflammation of the bone and bone marrow [12].

Inflammation was found in 100 % of the osteomyelitis cases that were included in a prior study that was discovered in the literature, but not in any MRONJ or ORN cases. Conversely, in osteomyelitis, bacteria were found inside the marrow spaces as opposed to only on the surface in MRONJ and ORN, and in 96 % of cases of osteomyelitis, osteoclasts were found as opposed to none in MRONJ and ORN. These conclusions are inconsistent with those of previous studies, that's why A. Shuster et al in 2019 conducted an experiment to identify the differences between these three diagnoses by studying their histological and microbiological features. The results of this study failed to identify distinctive microscopic characteristics in any of the three entities that could be used to differentiate between them [11].

Therefore, it is impossible to reach a specific final diagnosis based on microscopic findings alone. The role of microscopic analysis is to serve as an aid to diagnosis that must be complemented by the patient's history and imaging [13].

The pathophysiologic mechanism of ORN is as follows: Ionizing radiation causes tissue injury by hydrolyzing intracellular water and forming free radicals, which leads to DNA misrepair and damage, triggering inflammation through proinflammatory cytokine release, vascular injury, and epithelial mesenchymal transition. Inflammation, vascular injury, tissue hypoxia, hypovascularity, and hypocellularity limit tissue remodeling and activate fibrosis, resulting in ORN [1–6].

Therapeutic approaches beyond surgery

Pentoxifylline, tocopherol and clodronate (PENTOCLO protocol). Pharmacological interventions are most successful when treating diseases in their early phases or for patients experiencing moderate symptoms [14]. Antibiotics can be

beneficial for preventative measures and during surgical procedures. However, once the bone is exposed, antibiotics alone are insufficient, necessitating their combination with other agents, that typically involves 400 mg of pentoxifylline combined with 500 international units of tocopherol (vitamin E) twice daily, along with 1600 mg of clodronate daily for duration of five days in a regime called PENTOCLO [14]. This is followed by a two-day period of 1000 mg ciprofloxacin and 20 mg prednisone, concluding the week-long treatment course [15]. This protocol is not advisable for pregnant women, individuals with drug allergies, cerebrovascular disorders, or kidney problems [15]. Pentoxifylline demonstrates effectiveness against radiation-induced tissue fibrosis, boasting antioxidant and anti-tumour necrosis alpha properties that can suppress fibroblast activation and enhance collagenase function. Similarly, tocopherol combats radiation-induced fibrosis by targeting the suppression of procollagen gene expression. The combined use of these medications, including clodronate which suppresses osteoclast function and consequently minimizes bone breakdown, results in enhanced therapeutic outcomes. The PENTOCLO protocol is suggested as a primary treatment for stages 0 and I, and as a supplemental therapy alongside surgery for stages II and III ORN [16].

Denosumab has garnered significant attention as a therapeutic intervention due to the pivotal role of RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) and its ligand RANKL in the pathophysiology of bone necrosis [17]. Denosumab is a monoclonal antibody specifically designed to target RANKL, thereby inhibiting its activation on the surface of osteoclasts, which subsequently influences the RANK receptor. By obstructing the interaction between RANKL and RANK, denosumab effectively inhibits the differentiation, functionality, and survival of osteoclasts, leading to a reduction in bone resorption [17].

In contrast to bisphosphonates, denosumab presents several advantages, particularly regarding its pharmacokinetics. denosumab has a half-life of 26 days, whereas Ibandronate, for instance, has a significantly longer half-life of 10 years. Furthermore, denosumab is associated with a lower incidence of adverse effects, including those related to renal function [18].

M.A. Vázquez et al. in 2015 described a clinical case of a 5 years old male with ORN in the first sacral vertebra, ilium and ischium, left femur, and fibula after being treated with chemo- and radiotherapy in the light of embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate grade III. Since the patient's condition was extreme and has experienced multiple pathological fractures in rib cage, distal third of left ulna, distal shaft of left tibia, an experimental treatment with subcutaneous denosumab was proposed. The frequency with which the drug was scheduled to be administered approximately every 2 months (60 mg subcutaneous) every 2 or 2.5 months for 24 months; total of 10 doses). Additionally, 1000 mg calcium, 800 IU vitamin D3 (calcifediol), 1600 mg/monosodium

phosphate/daily physiotherapy sessions were added. Changes in bone-remodeling parameters were observed as soon as 1 month after the first injection. At the end of the treatment period, it was clear that denosumab administration normalized the bone remodeling parameters. The authors made a conclusion that denosumab, an antiresorptive drug, and in comparison with bisphosphonates, achieved a quick response and should be more considered as an alternative treatment because of its reversible effects after treatment stoppage if adverse effects occurred and its easy administration promotes therapeutic compliance. Nevertheless, additional research is therefore needed in this area to confirm the efficacy of denosumab and understand its mechanism of action in the treatment of ORN [19].

Ozone therapy. Ozone therapy has demonstrated effectiveness in treating ORN and mitigating secondary infections. C.C. B. Oliveira, and their team, reported that weekly dermal injections of 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ozone gas near the ORN site significantly enhance quality of life [20]. This approach, however, yields even better results when integrated with surgical sequestrectomy and debridement procedures [21].

Ozonated oil suspensions can be utilized in the treatment of ORN, applied directly to the affected area. Research by E. Bianco et al., indicates that this method involves initial manual cleaning and debridement of the ORN region, followed by weekly applications of the ozonated oil suspension to the exposed bone for a duration of 10 minutes [22]. This approach demonstrated a 75 % success rate, achieving complete lesion resolution within a 20-week period. The wound receives treatment with saline solution, systemic antibiotics, and a 10 % hydrogen peroxide mouthwash. Two days later, the affected area is rinsed with 250 ml of double distilled water infused with ozone at a concentration of 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Subsequently, a 20 ml oxygen/ozone gas blend, also at 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, is injected directly onto the lesion. 1ml injections of ozone gas are administered around the wound's perimeter. Finally, ozonated oil is applied directly to the wound. This entire process is replicated daily for a period of 30 days [22].

Ultrasound therapy. Ultrasound therapy has demonstrated its effectiveness in slowing the advancement of ORN by fostering bone regeneration and improved blood supply. This occurs through the stimulation of osteoblasts, the growth of new blood vessels (angiogenesis), and increased cell multiplication, ultimately enhancing oxygen delivery. The standard treatment protocol involves 1 W/cm^2 , 3 MHz, for 15 minutes daily for a month. Due to the limited existing research on ultrasound therapy, it is suggested that clinical trials be conducted on an experimental basis [23].

Mesenchymal stem cell therapy. Mesenchymal stem cells (MSCs), potent adult cells residing in bone marrow, are crucial for blood cell formation. Medical advancements have enabled the isolation of these cells from various connective tissues, unlocking their potential for tissue repair, combating

infections, and modulating inflammatory responses. MSCs release bioactive substances that stimulate anti-cell death, blood vessel growth, immune system regulation, and the prevention of fibrosis. MSC therapy has demonstrated significant success in treating oral replantation injuries (ORN) due to its ability to stimulate tissue regeneration and accelerate healing. Furthermore, MSCs have the capacity to directly transform into osteoblasts, thereby contributing to the development of new bone tissue [24, 25].

Bone marrow-derived MSC exosomes stimulate angiogenesis by activating the Akt/mTOR pathway in response to dimethylxalylglycinec [26, 27].

Surgical treatment methods

Surgical sequestrectomy + platelet rich fibrin. Removing dead bone, a process known as sequestrectomy, is a highly effective treatment for ORN. Clinical experience has demonstrated that sequestrectomy is more successful in the maxilla compared to the mandible [28]. Unlike traditional surgical burs, CO_2 laser sequestrectomy offers the advantage of instant wound disinfection, minimizing blood loss and reducing mechanical tissue trauma. This therapy has proven successful in promoting wound healing, alleviating pain, and minimizing postoperative complications. Its application extends to the early stages of ORN, serving as a secondary option when conservative treatments prove ineffective [29]. Prompt prosthetic obturation following maxillary sequestrectomy minimizes postoperative limitations, enabling patients to resume speaking and normal function immediately after the procedure. Furthermore, it minimizes the seepage of food and fluids into the sinus cavity, enabling patients to maintain comfort and normal function until the permanent prosthesis is created. Notably, a permanent prosthesis is only recommended once the surgical site has fully healed and achieved dimensional stability [30]. For individuals with significant aesthetic concerns, invasive procedures like mandibulectomy can be bypassed by utilizing a combination of HBO and sequestrectomy [31].

Fascio-cutaneous and fascio-periosteal free flaps for treatment of intermediate stage ORN of the jaws. Research indicates that debridement and vascularized free flap soft tissue transfer, performed at an intermediate stage of ORN, offer a faster recovery and present a simpler, less invasive option compared to composite reconstruction. This approach provides a viable alternative to standard ORN treatment methods, such as medication, HBO, and surgical debridement without immediate reconstruction, by incorporating free flap soft tissue reconstruction. This approach proved successful in halting further bone deterioration and rapidly healing the mucosal defect [32]. Research indicates that the anterolateral thigh fascia lata rescue flap is a reliable and highly effective long-term solution for mandibular ORN in suitable patients [33, 34] This "short-stay" surgical approach leverages the flap's minimal complications,

Table 1. A comparative analysis for surgical treatment methods methods of osteoradionecrosis

Таблица 1. Сравнительный анализ хирургических методов лечения остеорадионекроза

Parameter Показатель	Surgical sequestromy Хирургическая секвестроэктомия	Fascio-cutaneous and fascio-periosteal free flaps Кожно-фасциальный и надкостно-фасциальный свободные лоскуты	Mandibular segmental resection/ mandibulectomy and osseous reconstruction Сегментарная резекция нижней челюсти/ мандибулэктомия и костная пластика
Stage of osteoradionecrosis during which it is most effective Стадия остеорадионекроза, когда метод наиболее эффективен	Early stages of osteoraadionecrosis, back up if conservative fails, in combination with hyperbaric Ранние стадии остеорадионекроза; используется, если консервативные методы не дали результата; применяется в комбинации с гипербарической оксигенацией	Intermediate stage Промежуточная стадия	Late stages (III and IV stages) Поздние стадии (III и IV стадии)
Прогноз Prognosis	Good prognosis if perfomed in early stages and reduces post operative complications Хороший прогноз, если проведена на ранней стадии, снижает частоту послеоперационных осложнений	Good prognosis Хороший прогноз	Good prognosis Хороший прогноз
Комбинация с другими методами лечения Combination with other treatment methods	Can be used together with hyperbaric oxygen therapy Может использоваться в комбинации с гипербарической оксигена- цией	Combination with other conservative methods such as ozone therapy and hyperbaric oxygen therapy Комбинация с другими консерватив- ными методами, например озонотерапией и гипербарической оксигенацией	Combination with conservative methods and in combination with free flap Комбинация с консервативными методами и с использованием свободного лоскута
Механизм Mechanism	In contrast to a surgical bur, a CO ₂ laser sequestrectomy disinfects the surgical wound instantly and allows for largely bloodless surgery with less mechanical trauma to the tissues В отличие от операций с использованием хирургической дрели, при секвестроэктомии CO ₂ -лазером хирургическая рана сразу дезинфицируется, при этом можно провести операцию практически без потери крови и с меньшей механической травмой тканей	Vascularised free flap soft tissue transfer from other part of the body for example thigh Перенос васкуляризованного свободного лоскута мягких тканей с другой части тела, например, бедра	Removal of the necrotic part of the jaw or the whole jaw Удаление некротиче- ской части челюсти или всей челюсти
Противопоказания Contraindications	A definitive prosthesis is not indicated until the surgical site is healed and dimensionally stable Применение постоянного протеза не реко- мендуется до тех пор, пока хирургическая зона не заживет и не станет пространственно стабильной	—	—
Осложнения Complications	—	Vascular complications and as well as necrosis if not properly done Сосудистые осложнения, а также некроз при неправильном выполнении	Flap necrosis, hypoproteinemia, anemia Некроз лоскута, гипопротеинемия, анемия

End of table 1
Окончание табл. 1

Parameter Показатель	Surgical sequestromy Хирургическая секвестроэктомия	Fascio-cutaneous and fascio-periosteal free flaps Кожно-фасциальный и надкостно-фасциальный свободные лоскуты	Mandibular segmental resection/ mandibulectomy and osseous reconstruction Сегментарная резекция нижней челюсти/ мандибулэктомия и костная пластика
Важные замечания Important points	—	Short stay free flap surgery benefits from the flaps low morbidity, simplicity of harvest, two team approach to ablation and reconstruction providing speedy recovery avoiding progressing to extensive diseases Хирургическое лечение с использованием свободных лоскутов с коротким пребыванием в стационаре характеризуется более низкой смертностью при работе двух команд для иссечения и реконструкции, что приводит к быстрому восстановлению без прогрессирования заболевания	—

straightforward harvesting process, two-team system for ablation and reconstruction, and rapid recovery, ultimately preventing ORN from worsening and necessitating extensive treatment involving segmental bone resection and reconstruction [35].

Mandibular segmental resection/mandibulectomy and osseous reconstruction. Research suggests that the mandible is more susceptible to ORN than the maxilla after cancer radiation therapy. This increased risk stems from the mandible’s denser composition, which leads to greater radiation absorption, particularly in its posterior areas. Just like maxillary ORN, mandibular ORN can frequently involve both sides of the jaw (bilateral ORN), prompting the consideration of surgical interventions like marginal or segmental mandibulectomy [36] marginal or segmental mandibulectomy. These procedures may be deemed necessary early in the course of treatment if non-surgical approaches fail to yield positive results, as most mandibular ORN cases are believed to be progressive and untreatable without surgical intervention. Determining the optimal timing for surgical intervention is crucial and rests with the specialist. Prompt surgical intervention is preferred due to the progressive and often irreversible nature of most mandible osteoradionecroses [37].

Simultaneous tissue flap reconstruction during necrotic jaw removal is essential for achieving positive outcomes in stages III and IV cases. For bilateral osteoradionecrosis of the jaws, optimal results are obtained when a fibular musculocutaneous flap is combined with bilateral mandibular

excision and subsequent fibular myocutaneous flap reconstruction. Despite facing challenges like hypoproteinemia and anemia, both pre- and post-operatively, due to restricted mouth opening and compromised nutritional status in patients undergoing partial mandibulectomy with experimental flap reconstruction, their overall quality of life remained substantially better compared to those who didn’t undergo mandibulectomy.

Despite the higher success rates observed with segmental and marginal mandibulectomies, the marginal mandibulectomy group encountered a single significant complication, flap necrosis. In contrast, the segmental mandibulectomy group faced a concerning number of flap necrosis cases and deaths, directly attributable to the complexities of reconstructing the bone structure, a challenge often exacerbated by poverty and frailty [38–40].

Conclusion

The management of ORN necessitates a meticulous approach that considers a variety of factors influencing patient outcomes. These factors include the patient’s oral hygiene, socioeconomic status, comprehensive health history, hospital environment, individual patient preferences, and the surgeon’s level of expertise. The selection and execution of the treatment plan are dependent on the severity and stage of progression of the ORN. For early-stage ORN (stage 0), conservative treatment modalities such as PENTOCLO and ozone therapy have demonstrated efficacy. The initial phase of treatment typically involves minor

surgical interventions, including debridement, curettage, and the removal of fistulas. In contrast, stages II and III of ORN require more invasive surgical procedures. When necrosis is confined to the alveolar ridge, a marginal mandibulectomy is deemed the most appropriate intervention. However, if necrosis extends beyond the alveolar ridge, a segmental mandibulectomy accompanied

by enterocutaneous flaps is recommended to ensure the complete excision of all necrotic and diseased tissue. The integration of surgical techniques with non-invasive treatments, such as PENTOCLO, ozone therapy, and additional therapeutic modalities like MSCs and platelet-rich fibrin, has been associated with enhanced patient outcomes.

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

1. Chronopoulos A., Zarra T., Ehrenfeld M., Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J* 2018;68(1):22–30. DOI: 10.1111/idj.12318
2. Regaud C. Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des rayons X et gamma et sur la mécanique de l'osteoradionecrose. *CR Soc Boil* 1922;87:629–932.
3. Marx R.E. Osteoradionecrosis; a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41(5):283–8. DOI: 10.1016/0278-2391(83)90294-x
4. Marx R.E., Johnson R.P. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64(4):379–90. DOI: 10.1016/0030-4220(87)90136-8
5. Marx R.E. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41(6):351–7. DOI: 10.1016/s0278-2391(83)80005-6
6. Owosho A.A., Tsai C.J., Lee R.S. et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol* 2017;64:44–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.015
7. Mendenhall W.M., Suárez C., Genden E.M. et al. Parameters associated with mandibular osteoradionecrosis. *Am J Clin Oncol* 2018;41(12):1276–80. DOI: 10.1097/COC.0000000000000424
8. Lajolo C., Rupe C., Gioco G. et al. Osteoradionecrosis of the jaws due to teeth extractions during and after radiotherapy: a systematic review. *Cancers* 2021;13(22):5798. DOI: 10.3390/cancers13225798
9. Notani K., Yamazaki Y., Kitada H. et al. Management of mandibular osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck* 2003;25:181–6. DOI: 10.1002/hed.10171
10. Watson E.E., Hueniken K., Lee J. et al. Development and standardization of a classification system for osteoradionecrosis: implementation of a risk-based model. *medRxiv. J Clin Oncol* 2024;42(16):1922–33. DOI: 10.1200/JCO.23.01951
11. Shuster A., Reiser V., Trejo L. et al. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(1):17–22. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.07.002
12. Johnston D.T., Phero J.A., Hechler B.L. Necessity of antibiotics in the management of surgically treated mandibular osteomyelitis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2023;135(1):11–23. DOI: 10.1016/j.oooo.2022.05.001
13. Wang Y., Turkstani H., Alfaihi A., Akintoye S.O. Diagnostic and therapeutic approaches to jaw osteoradionecrosis. *Diagnostics* 2024;14(23):2676. DOI: 10.3390/diagnostics14232676
14. Marjanowski S.D., Maldonado A., Schaller B., Burkhard J.-P.M. Pentoxifyllin und Tocopherol: Die Bedeutung in der Behandlung der Osteoradionekrose – Literaturreview und Fallbericht. *Swiss Dent J* 2021;131(9):713–8. (In German). DOI: 10.61872/sdj-2021-09-03
15. Robard L., Louis M.Y., Blanchard D. et al. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131(6):333–8. DOI: 10.1016/j.anorl.2013.11.006
16. Dinnoo A., Bidault F., Lassau N. et al. Long-term recurrences of jaw osteoradionecrosis after apparent healing with the PENTOCLO protocol. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020;121(3):286–7. DOI: 10.1016/j.jormas.2019.06.007
17. Dempster D.W., Laming C.L., Kostenuik P.J., Grauer A. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. *Clin Therapeut* 2012;34(3):521–36. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.02.002
18. Hallmer F., Korduner M., Møystad A., Bjørnland T. Treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the jaw with denosumab shows remarkable results – a report of two cases. *Clin Case Rep* 2018;6(12):e2434. DOI: 10.1002/ccr3.1894
19. Vázquez M.A., Pérez-Temprano R., Montoya M.J. et al. Response to denosumab treatment for 2 years in an adolescent with osteoradionecrosis. *J Bone Miner Res* 2015;30(10):1790–6. DOI: 10.1002/jbmr.2519
20. Oliveira C.C.B., Borges D., Martins G.B. et al. Ozone Therapy for the treatment of osteonecrosis in the mandible induced by radiotherapy associated with bisphosphonate: case report. *Brazilian J Cancerol* 2021;67(2):e-02785. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n2.785
21. Dantas J.B., Carrera M., Marchionni A.M. et al. Ozonotherapy in jaw osteonecrosis related to radiotherapy and bisphosphonate: a case report. *Oral Surger Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020;129(1):e26. DOI: 10.1016/j.oooo.2019.06.055
22. Bianco E., Maddalone M., Porcaro G. et al. Treatment of osteoradionecrosis of the jaw with ozone in the form of oil-based gel: 1-year follow-up. *J Contemp Dent Pract* 2019;20(2):270–6.
23. Haile G., Hailemariam T.T., Haile T.G. Effectiveness of ultrasound therapy on the management of chronic non-specific low back pain: a systematic review. *J Pain Res* 2021;14:1251–7. DOI: 10.2147/JPR.S277574
24. Gundestrup A.K., Lynggaard C.D., Forner L. et al. Mesenchymal stem cell therapy for osteoradionecrosis of the mandible: a systematic review of preclinical and human studies. *Stem Cell Rev Rep* 2020;16(6):1208–21. DOI: 10.1007/s12015-020-10034-5
25. Zhuang X.M., Zhou B. Exosome secreted by human gingival fibroblasts in radiation therapy inhibits osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells by transferring miR-23a. *Biomed Pharmacother* 2020;131:110672. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110672
26. Li Y., Zhou Z., Xu S. et al. Review of the pathogenesis, diagnosis, and management of osteoradionecrosis of the femoral head. *Med Sci Monit* 2023;29:e940264. DOI: 10.12659/MSM.940264

27. Brown C.W., Mercurio A.M. Ferroptosis resistance mediated by exosomal release of iron. *Mol Cell Oncol* 2020;7(3):1730144. DOI: 10.1080/23723556.2020.1730144
28. Li Z., Liu S., Xie S. et al. Advanced osteoradionecrosis of the maxilla: a 15-year, single-institution experience of surgical management. *Acta Otolaryngol* 2021;140(12):1049–55. DOI: 10.1080/00016489.2020.1812714
29. Qualliotine J.R., Yousef A., Orosco R.K. et al. Carbon dioxide laser sequestrectomy for osteoradionecrosis: a case series. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2023;41(2):73–9. DOI: 10.1089/photob.2022.0090
30. Chebbi K. Prosthetic management of maxillary defect due to an osteoradionecrosis: a case report. *Saudi J Oral Dent Res* 2021;6(10):439–44. DOI: 10.36348/sjodr.2021.v06i10.002
31. Shudo A. Hyperbaric oxygen therapy as a conservative approach for osteoradionecrosis of the jaw in an osteoporotic patient receiving oral bisphosphonate therapy: a case report. *Bull Natl Res Cent* 2022;46(98). DOI: 10.1186/s42269-022-00788-y
32. Hurrell M.J., Low T.H., Ch'ng S., Clark J.R. Fascio-cutaneous and fascio-periosteal free flaps for treatment of intermediate stage osteoradionecrosis of the jaws. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2023;136(2):128–35. DOI: 10.1016/j.oooo.2022.12.002
33. Arianpour K., Meleca J.B., Liu S.W. et al. Evaluation of anterolateral thigh fascia lata rescue flap for mandibular osteoradionecrosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;149(7):621–7. DOI: 10.1001/jamaoto.2023.1089
34. Meleca J.B., Kerr R.P., Prendes B.L., Fritz M.A. Anterolateral thigh fascia lata rescue flap: a new weapon in the battle against osteoradionecrosis. *Laryngoscope* 2021;131(12):2688–93. DOI: 10.1002/lary.29709
35. Haffey T., Winters R., Kerr R., Fritz M. Mandibular rescue: application of the ALT fascia free flap to arrest osteoradionecrosis of the mandible. *Am J Otolaryngol* 2019;40(6):102262. DOI: 10.1016/j.amjoto.2019.07.006
36. Vahidi N., Lee T.S., Daggumati S. et al. Osteoradionecrosis of the midface and mandible: pathogenesis and management. *Semin Plast Surg* 2020;34(4):232–44. DOI: 10.1055/s-0040-1721759
37. Jin T., Zhou M., Li S. et al. Preoperative status and treatment of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study of 252 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020;58(10):e276–82. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.07.031
38. Bettoni J., Olivetto M., Duisit J. et al. The value of reconstructive surgery in the management of refractory jaw osteoradionecrosis: a single-center 10-year experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(11):1398–404. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.06.007
39. Farsi S., Benafiel A., Dorman J. et al. Outcomes of free flap reconstruction for mandibular ORN: Systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol* 2025;46(1):104508. DOI: 10.1016/j.amjoto.2024.104508
40. Löfstrand J., Nyberg M., Karlsson T. et al. Quality of life after free fibula flap reconstruction of segmental mandibular defects. *J Reconstr Microsurg* 2018;34(2):108–20. DOI: 10.1055/s-0037-1606537

Authors' contributions

A.B. Dymnikov, S.Yu. Ivanov: development of the concept and design of research, editing;
I.A. Zaderenko: development of the research concept and design, data collection and processing;
B.C. Mabhurasi: development of the research concept and design, article writing, data collection and processing;
H. Alsayed Hachem: data collection and processing, editing;
A.S. Sharapo: data collection and processing, article writing, editing;
C. Manenji, S. Dagher: search for scientific literature on the topic of the article, data analysis, preparation of illustrative material.

Вклад авторов

А.Б. Дымников, С.Ю. Иванов: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
И.А. Задеренко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных;
В.С. Mabhurasi: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, сбор и обработка данных;
H. Alsayed Hachem: сбор и обработка данных, редактирование;
А.С. Шарapo: сбор и обработка данных, написание текста статьи, редактирование;
С. Manenji, S. Dagher: поиск научной литературы по теме статьи, анализ данных, подготовка иллюстративного материала.

ORCID of authors / ORCID авторов

A.B. Dymnikov / А.Б. Дымников: <https://orcid.org/0000-0001-8980-6235>
I.A. Zaderenko / И.А. Задеренко: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
B.C. Mabhurasi: <https://orcid.org/0009-0002-5694-8493>
H. Alsayed Hachem: <https://orcid.org/0009-0006-3364-1287>
A.S. Sharapo / А.С. Шарapo: <https://orcid.org/0000-0002-3963-505X>
C. Manenji: <https://orcid.org/0009-0000-1927-2098>
S. Dagher: <https://orcid.org/0009-0004-1950-4011>
S.Yu. Ivanov / С.Ю. Иванов: <https://orcid.org/0000-0001-5458-0192>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The article was prepared without external funding.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Article submitted: 22.08.2025. Accepted for publication: 30.09.2025. Published online: 18.03.2026.

Статья поступила: 22.08.2025. Принята к публикации: 30.09.2025. Опубликована онлайн: 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-101-107>

Особенности анестезии при операциях на гортани с использованием лазера

Е.Н. Новожилова^{1,2}, В.И. Попадюк¹, А.Ж. Хотеев², Е.Г. Ахтырская², К.И. Чудаков², И.Ф. Чумаков², А.И. Чернолев¹, А.В. Бицаева¹, А.Н. Мелишева¹

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Антонина Валерьевна Бицаева bitsaeva_av@pfur.ru

Рак гортани многие годы занимает одну из лидирующих позиций в структуре злокачественных новообразований головы и шеи. В лечении локализованных процессов (T1–2) предпочтение отдается эндоларингеальным лазерным резекциям.

В статье представлен обзор литературы, освещающей особенности и проблемы проведения анестезии при эндоларингеальных операциях с использованием лазера. Приведены сравнение различных методов респираторной поддержки при хирургических вмешательствах на гортани, их достоинства и недостатки. Рассмотрены способы предупреждения развития осложнений и схемы оказания экстренной помощи.

Ключевые слова: рак гортани, эндоларингеальная лазерная резекция, CO₂-лазер, высокочастотная искусственная вентиляция легких

Для цитирования: Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Хотеев А.Ж. и др. Особенности анестезии при операциях на гортани с использованием лазера. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):101–7.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-101-107>

Features of anaesthesia during laryngeal surgery using a laser

E.N. Novozhilova^{1,2}, V.I. Popadyuk¹, A.Zh. Hoteev², E.G. Akhtyrskaya², K.I. Chudakov², I.F. Chumakov², A.I. Chernolev¹, A.V. Bitsaeva¹, A.N. Melisheva¹

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

²Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Antonina Valeryevna Bitsaeva bitsaeva_av@pfur.ru

Laryngeal cancer has been occupying one of the leading positions in the structure of malignant neoplasms of the head and neck for many years. In the treatment of localized processes (T1–2), preference is given to endolaryngeal laser resections of the larynx.

This article presents an overview of the literature covering the features and challenges of anesthesia administration during endolaryngeal operations using a laser. Various methods of respiratory support are used during laryngeal surgery, their advantages and disadvantages are described and compared. Methods for preventing the development of complications and schemes for providing emergency care are also considered.

Keywords: larynx cancer, endolaryngeal laser resection, CO₂-laser, high-frequency artificial lung ventilation

For citation: Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Hoteev A.Zh. et al. Features of anaesthesia during laryngeal surgery using a laser. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(4):101–7. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-101-107>

Введение

Согласно статистическим данным в Российской Федерации ежегодно более чем у 6000 больных устанавливается первичный диагноз «рак гортани» [1]. В связи с этим в последние годы в нашей стране активно внедряются скрининговые программы, цель которых – выявление рака гортани ранних стадий и предраковых заболеваний гортани [2, 3].

Сохранение качества жизни пациентов – одна из ключевых задач современной онкологии. Приоритетным направлением в лечении больных с предраковыми формами опухолей гортани, а также при начальных стадиях рака гортани (T1–2) являются органосохраняющие стратегии лечения. Лечение опухоли на ранней стадии позволяет не только сохранить орган, но и дает возможность вернуть пациента к активной социальной жизни [3, 4].

Эндоларингеальная хирургия рака гортани

За последние 2 десятилетия произошел значительный прогресс в развитии и практическом применении эндоларингеальных методов лечения пациентов как с доброкачественными, так и со злокачественными новообразованиями с применением CO₂-лазера. Такой подход позволяет проводить органосохраняющие малоинвазивные вмешательства без ущерба для радикальности лечения [4–6].

Хирургический лазер представляет собой высокотехнологичное устройство, генерирующее интенсивные когерентные световые пучки с высокой степенью монохроматичности и узконаправленности. Лазерное излучение характеризуется высокой плотностью потока энергии. Это позволяет осуществлять хирургические вмешательства с беспрецедентной точностью, обеспечивая минимальное повреждение окружающих тканей. В результате значительно снижаются отек и болевые ощущения в постоперационном периоде, что делает применение лазерных технологий неотъемлемой частью современной медицины. Поэтому разработка и внедрение методов эндоларингеальной лазерной резекции (transoral laser microsurgery, TLM) являются актуальным и перспективным направлением исследований и клинической практики [7].

Операционное поле и зона работы анестезиолога совпадают. При выполнении TLM хирургическое вмешательство проводится в области перекреста дыхательных и пищеварительных путей. Поэтому требуются детальное планирование операции, особая согласованность в работе хирурга и анестезиолога, высокая квалификация анестезиологической бригады. Для прогнозирования сложности при проведении анестезии мы используем шкалу Кормака–Лехана (рис. 1). Она позволяет классифицировать структуры гортани, визуализируемые при прямой ларингоскопии, предугадать возможные проблемы при анестезии у конкретного пациента [8].

Сложности при проведении анестезии зачастую связаны с:

- нарушением подвижности надгортанника (близость опухоли, отсутствие анатомических ориентиров);
- обструкцией дыхательных путей опухолью;
- обструкцией интубационной трубки сгустками крови, фрагментами опухоли;
- отеком и фиброзными изменениями тканей после проведения лучевой терапии;
- снижением тонуса мышц глотки и корня языка после введения миорелаксантов, что препятствует адекватной вентиляции.

Ситуация для анестезиолога и хирурга осложняется, когда одновременно существуют 2 проблемы: интубации и вентиляции. В этом случае есть вероятность быстрого нарастания гипоксии, что может привести к смерти пациента. Поэтому для проведения TLM требуются хорошая подготовка анестезиолога и постоянное нахождение операционной бригады в состоянии полной боевой готовности [8, 9].

Особенности методов респираторной поддержки в эндоларингеальной хирургии

В эндоларингеальной хирургии используют несколько методов респираторной поддержки:

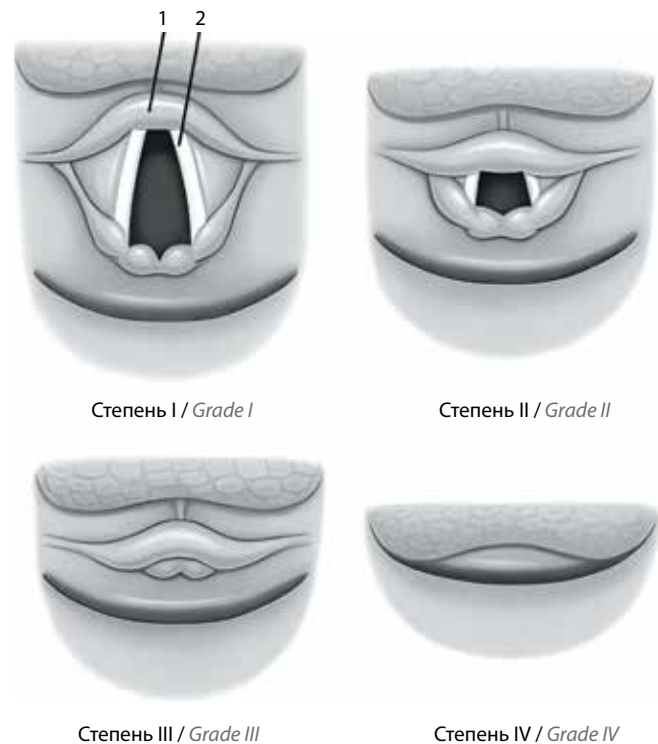


Рис. 1. Степени визуализации голосовой щели при прямой ларингоскопии по шкале Кормака–Лехана. 1 – надгортанник; 2 – голосовые складки
Fig. 1. The grade of visualization of the glottis during direct laryngoscopy according to the Cormack–Lehane scale. 1 – epiglottis; 2 – vocal folds

- интубацию трахеи с использованием обычных интубационных трубок небольшого диаметра и объемной искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- интубацию через трахеостому с объемной ИВЛ;
- струйную высокочастотную ИВЛ в 2 вариантах: инъекционную и чрескатетерную [10–12].

Первый метод традиционно применяется в медицинской практике, однако имеет ряд недостатков. К ним относятся ограничение обзора операционного поля, риск повышения внутригрудного давления и нарушение выведения углекислого газа. При опасности возгорания интубационной трубки прибегают к использованию трубок, изготовленных из специальных огнеупорных материалов. В случаях, когда опухоль obtурирует просвет гортани, необходимо рассмотреть альтернативные методы обеспечения вентиляции. Поскольку существует риск повреждения опухоли интубационной трубкой, даже использование специальных тонких интубационных трубок для эндотрахеальных вмешательств (например, Rush, Portex) может оказаться опасным и малоэффективным [13, 14].

Виды интубационных трубок при операциях на гортани:

- цельнометаллическая трубка с двойной манжеткой из поливинилхлорида (например, LASER-FLEX R фирмы Mallinckrodt);
- композитная трубка из металла и силикона;
- силиконовые трубки с алюминиевым тефлоновым покрытием (например, Laser-Shield фирмы Medtronic Xomed);
- силиконовые трубки или трубки из поливинилхлорида с металлическим покрытием (алюминиевым или медным);
- резиновые трубки с защитным покрытием из алюминия со специальным полимером (например, лазерная трубка фирмы Rusch) [14, 15].

Воспламенение интубационной трубки является наиболее грозным осложнением при эндоскопических операциях с использованием лазера. Большинство применяемых для трубок материалов (латекс, резина, силикон, полимеры) легко возгораются при воздействии лазера. Углекислотный лазер может вызвать возгорание всех типов трубок из поливинилхлорида [12, 15].

Существуют альтернативные методики, позволяющие свести к нулю вероятность возникновения этого осложнения: способ вентиляции через инъекционный канал ларингоскопа, методика периодического апноэ. Данные технологии исключают применение трубок и катетеров. Однако при продолжительных операциях, сложной локализации опухоли и наличии легочных патологий избежать интубации не удастся. В таких случаях прибегают к использованию трубок из устойчивых к возгоранию материалов. В качестве альтернативы для защиты интубационной трубки от воспламенения ее оборачивают фольгой (рис. 2). Однако этот метод

не является универсальным решением и также имеет недостатки (табл. 1) [15].

В ходе операций с использованием лазера особую осторожность следует проявлять при:

- низкой фракционной концентрации кислорода;
- замене закиси азота воздухом или гелием;
- заполнении манжетки интубационной трубки физиологическим раствором с метиленовым синим, сигнализирующем о разрыве манжетки [15, 16].

В случае, если возгорания интубационной трубки избежать не удалось, используется следующий алгоритм действий:

- 1) экстубация пациента с прекращением подачи кислорода и отсоединением дыхательного контура от аппарата, помещение эндотрахеальной трубки в емкость с водой;
- 2) орошение дыхательных путей физиологическим раствором с последующей реинтубацией; определение степени поражения тканей с использованием бронхоскопии и анализа газов в артериальной крови;
- 3) при необходимости — проведение бронхоальвеолярного лаважа и назначение высоких доз глюкокортикоидов [14].

В современной медицине все большее распространение приобретает метод высокочастотной (ВЧ) ИВЛ при операциях на гортани и глотке с использованием эндоскопической техники и лазера. Аппарат для ВЧ ИВЛ позволяет увеличить частоту дыхания пациента в 4 раза и более по сравнению с обычной частотой дыхания в состоянии покоя. Он также дает возможность снизить расход дыхательной смеси до 1–3 мл на 1 кг массы тела пациента, в то время как при стандартной ИВЛ этот показатель составляет 7–10 мл [15, 17–19].



Рис. 2. Интубация фольгированной трубкой

Fig. 2. Foil tube intubation

Таблица 1. Сравнение материалов различных эндотрахеальных трубок

Table 1. Comparison of materials of different endotracheal tubes

Материал Material	Достоинства Advantages	Недостатки Disadvantages
Поливинилхлорид Polyvinylchloride	Не отражает лучи лазера, низкая стоимость It does not reflect the laser beams, low cost	Имеет низкую температуру плавления, легко возгорается It has a low melting point, easily ignites
Красная резина Red rubber	Не отражает лучи лазера, устойчива к прокалыванию, сохраняет форму It does not reflect the laser beams, it is resistant to piercing, retains its shape	Легко возгорается Easily ignites
Силикон Silicone	Не отражает лучи лазера It does not reflect the laser beams	Легко возгорается, при перегревании и сгорании выделяются токсичные пары It ignites easily, during overheating and combustion, toxic fumes are released
Металл Metal	Не возгорается It does not ignite	Устойчив к перегибам, имеет толстостенную воспламеняемую манжету, обладает высокой теплопроводностью, отражает лучи лазера Resistant to kinks, it has a thick-walled, flammable cuff and high thermal conductivity, reflects the laser beams

Благодаря накопленному опыту, основанному на проведении анестезии при эндоскопических операциях на гортани с использованием ВЧ ИВЛ более чем у 200 пациентов, мы выделили ряд особенностей данного метода:

- открытая система струйной высокочастотной вентиляции подразумевает применение тотальной внутривенной анестезии. Как правило, используется инфузия пропофола в дозе 6–8 мг/кг/ч;
- экстремальное разгибание шейного отдела позвоночника требует глубокой миорелаксации, поэтому применяются повышенные дозы миорелаксантов (рокуроний в дозе 1 мг/кг);
- установка опорной ларингоскопии в области повышенной рефлексогенности травматична. В связи с этим требуется полноценная анальгезия. Для индукции перед установкой ларингоскопа применяется фентанил в дозе 200 мкг с последующим введением 100 мкг каждые 30 мин;
- в большинстве случаев предпочтительно проведение реверсии нейромышечного блока сугаммадексом в дозе 100–150 мг.

В современной медицине используют 3 основных вида ВЧ ИВЛ: объемную, осцилляционную и струйную. Объемная ИВЛ и осцилляционная ИВЛ имеют много общего. В первом случае частота дыхания составляет 80–100 циклов в минуту, во втором – 600–3600 циклов в минуту. Это создает непрерывный поток воздуха [10, 18].

Наиболее распространенным и эффективным методом инвазивной вентиляции легких является струйная высокочастотная ИВЛ. Этот метод отличается высокой производительностью при подаче газовой смеси

и обеспечивает частоту дыхательных циклов в диапазоне от 100 до 300 в минуту.

В отоларингологической практике для проведения операций на гортани и верхних дыхательных путях применяется четырехкатетерная методика струйной высокочастотной ИВЛ. Это более сложная и продвинутая технология, позволяющая одновременно осуществлять визуальный контроль за операционным полем. Принципиальной особенностью струйной высокочастотной ИВЛ является механизм газообмена, который достигается за счет высокочастотной пульсации дыхательных циклов. Частота пульсации может варьировать от 300 до 1200 циклов в минуту в зависимости от типа и продолжительности хирургического вмешательства. Это обеспечивает оптимальные условия для поддержания адекватного газообмена и минимизации риска осложнений [20–22].

К основным преимуществам ВЧ ИВЛ перед традиционной объемной ИВЛ относятся высокая оксигенация артериальной крови и адекватная элиминация углекислоты, низкие значения транспульмонального давления, отсутствие колебаний внутричерепного давления, поддержание оптимального сердечного выброса, даже у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (рис. 3).

Поддержание высокого уровня кислорода в крови при ВЧ ИВЛ достигается за счет небольшого положительного давления в конце выдоха. Низкое давление в дыхательных путях и высокая скорость потока газа способствуют оптимальному распределению кислорода в легких, что приводит к снижению внутрилегочного вентиляционно-перфузионного шунта [12, 14, 15].



Рис. 3. Проведение искусственной вентиляции легких через тонкий катетер

Fig. 3. Mechanical ventilation through a thin catheter

При проведении хирургических вмешательств на верхних дыхательных путях крайне важно учитывать особенности конкретной операции и индивидуальные характеристики пациента. Ключевые аспекты, на ко-

торые следует обратить внимание при выборе анестезиологического пособия, включают обеспечение эффективного обезболивания и минимизацию стрессовой реакции организма, поддержание оптимального газообмена и вентиляционной функции легких, возможность точного контроля за глубиной анестезии и степенью миорелаксации, быструю нормализацию самостоятельного дыхания и восстановление защитных рефлексов после окончания операции [23–25].

Заключение

Операции на гортани с использованием лазерных установок относятся к высокотехнологичным сложным хирургическим вмешательствам. Они проводятся в зоне перекреста дыхательных и пищеводных путей, характеризуются сложностью рефлекторных механизмов голосообразования и дыхания. Операционное поле и зона работы анестезиолога совпадают, что требует слаженной работы всех специалистов. Крайне важно сохранить в ходе операции все физиологические параметры вентиляции, оксигенации и гемодинамики, что обеспечивает безопасность и надежность хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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. The state of oncological care for the Russian population 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. (In Russ.).
2. Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Баранов А.Н. и др. Рациональная реабилитация пациентов в клинике опухолей головы и шеи с использованием современных ИТ-технологий и искусственного интеллекта. Оториноларингология. Восточная Европа 2025;15(1):54–64. DOI: 10.34883/PI.2025.15.1.030 Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Baranov A.N. et al. Rational rehabilitation of patients in the clinic of head and neck tumors using modern IT-technologies and artificial intelligence. Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe 2025;15(1):54–64. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2025.15.1.030
3. Попадюк В.И., Новожилова Е.Н., Чернолев А.И., Бицаева А.В. Лечение пациентов с опухолями гортани и глотки с использованием роботизированного лазерного комплекса. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae 2023;29(3): 79–85. DOI 10.33848/foliorl23103825-2023-29-3-79-85 Popadyuk V.I., Novozhilova E.N., Chernolev A.I., Bitsaeva A.V. Treatment of patients with tumors of the larynx and pharynx using a robotic laser system. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae 2023;29(3):79–85. (In Russ.). DOI 10.33848/foliorl23103825-2023-29-3-79-85
4. Рак гортани. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/rak-gortani_02.07.24_final.pdf Laryngeal cancer. Clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. 2024. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/rak-gortani_02.07.24_final.pdf
5. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Ким И.А. и др. Современные методы ранней диагностики опухолей гортани и глотки. Вестник оториноларингологии 2021;86(3):46–51. DOI: 10.17116/otorino20218603146 Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Kim I.A. et al. Modern methods of early diagnosis of laryngeal and pharyngeal tumors. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 2021;86(3):46–51. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20218603146
6. Новожилова Е.Н., Федотов А.П., Чумаков И.Ф. и др. Возможности применения роботизированного CO₂-лазера при выполнении операций на гортани и глотке трансоральным доступом. Head and Neck. Голова и шея. Российский журнал 2015;1:42–8. Novozhilova E.N., Fedotov A.P., Chumakov I.F. et al. The opportunities of robotized CO₂-laser application for surgery on larynx and pharynx via transoral approach. Golova i sheya = Head and Neck. Russian Journal 2015;1:42–8. (In Russ.).
7. Соколов В.В. Эндоскопическая диагностика и лечение ранних форм рака дыхательных путей и пищеварительного тракта. В кн.: Руководство по онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. Sokolov V.V. Endoscopic diagnosis and treatment of early forms of cancer of the respiratory tract and digestive tract. In: Handbook

- of Oncology. Ed. by V.I. Chissov and S.L. Daryalova, Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008. (In Russ.).
8. Соколов В.В., Гладышев А.А., Телегина Л.В. и др. Возможности гибкой видеоэндоскопической техники при эндоларингеальной хирургии предрака и раннего рака гортани. Голова и шея. Российский журнал 2014;2:26–33. Sokolov V.V., Gladyshev A.A., Telegina L.V. et al. The possibilities of flexible video endoscopic techniques in endolaryngeal surgery for precancerous and early laryngeal cancer. Golova i sheya = Head and Neck. Russian Journal 2014;2:26–33. (In Russ.).
 9. Новожилова Е.Н., Федотов А.П., Чумаков И.Ф. и др. Опыт использования роботизированного СО-лазера Lumenis в эндоскопической хирургии гортани. Опухоли головы и шеи 2014;2:14–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-2-14-18 Novozhilova E.N., Fedotov A.P., Chumakov I.F. et al. Experience with robotic Lumenis CO laser in endoscopic laryngeal surgery. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;2:14–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-2-14-18
 10. Мудунов А.М., Болотин М.В. Эндоларингеальные лазерные резекции гортани. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):34–7. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-34-37 Mudunov A.M., Bolotin M.V. Endolaryngeal laser resection of larynx. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016; 6(3):34–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-34-37
 11. Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Мелишева А.Н. и др. Трудности голосового протезирования, или *Via trita via tuta* (проторенный путь безопасен). Опухоли головы и шеи 2025;15(3):140–6. DOI: 10.17650/2222-1468-2025-15-3-140-146 Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Melisheva A.N. et al. The difficulties of voice prosthetics, or *Via trita via tuta* (the beaten path is safe). Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(3):140–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2025-15-3-140-146
 12. Зислин Б.Д., Конторович М.Б., Бадаев Ф.И. Некоторые аспекты применения высокочастотной вентиляции легких в современных условиях. Вестник интенсивной терапии 2002;1:22–4. Zislin B.D., Kontorovich M.B., Badaev F.I. Some aspects of the use of high-frequency ventilation in modern conditions. Vestnik intensivnoj terapii = Bulletin of Intensive Care 2002;1:22–4. (In Russ.).
 13. Павлов В.Е. Особенности анестезиологического пособия при эндоскопическом оперативном лечении заболеваний гортани. Российская оториноларингология 2009;1:103–8. Pavlov V.E. Features of anesthetic aids in endoscopic surgical treatment of laryngeal diseases. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2009;1:103–8 (In Russ.).
 14. Анестезиология и реаниматология: учебник для вузов. Под ред. О.А. Долиной. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 576 с. Anesthesiology and intensive care medicine: textbook for universities. Ed. by O.A. Dolina. 3rd edn. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 576 p. (In Russ.).
 15. Морган Э.Дж. мл., Михаил М.С. Анестезиология. Пер. с англ. под ред. А.А. Бунятяна, А.М. Цейтлина. М.: Бинوم Невский Диалект, 2003. 15. Morgan E.J. Jr., Mikhail M.S. Anesthesiology. Translated from English. Ed. by A.A. Bunyatyan, A.M. Tseitlin. Moscow: Binom Nevsky Dialect, 2003. (In Russ.).
 16. Verro B., Greco G., Chianetta E., Saraniti C. Management of early glottic cancer treated by CO₂ laser according to surgical-margin status: a systematic review of the literature. Int Arch Otorhinolaryngol 2021;25(2):301–8. DOI: 10.1055/s-0040-1713922
 17. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Влияние хирургического доступа на функциональные и онкологические результаты резекций при раке гортани T2N0M0. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):57–64. DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-2-57-64 Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. The effect of surgical access on functional and oncological results of resections in laryngeal cancer T2N0M0. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(2):57–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-2-57-64
 18. Перепелица С.А., Кузовлев А.Н. Высокочастотная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация 2021;3(1):63–73. DOI: 10.36425/rehab63248 Perepelitsa S.A., Kuzovlev A.N. High-frequency ventilation in the treatment of acute respiratory failure. Fizicheskaya i reabilitacionnaya meditsina, meditsinskaya rehabilitatsiya = Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation 2021;3(1): 63–73. (In Russ.). DOI: 10.36425/rehab63248
 19. Новожилова Е.Н., Олшанская О.В., Хотеев А.Ж. и др. Сопроводительная терапия больных после эндоскопических операций на гортани. Опухоли головы и шеи 2014;3:22–5. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-22-25 Novozhilova E.N., Olshanskaya O.V., Khoteev A.Zh. et al. Accompanying therapy in patients after endoscopic laryngeal surgery. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;3:22–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-22-25
 20. Pillai A., Daga V., Lewis J. et al. High-flow humidified nasal oxygenation vs. standard face mask oxygenation. Anaesthesia 2016;71(11):1280–3. DOI: 10.1111/anae.13607
 21. Huang H.W., Sun X.M., Shi Z.H. et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation on reintubation rate in adult patients after extubation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Intensive Care Med 2018;33(11):609–23. DOI: 10.1177/0885066617705118
 22. Любименко В.А., Мостовой А.В., Иванов С.Л. Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии. М., 2002. 126 с. Lyubimenko V.A., Mostovoy A.V., Ivanov S.L. High-frequency artificial ventilation lung diseases in neonatology. Moscow, 2002. 126 p. (In Russ.).
 23. Raiten J., Elkassabany N., Mandel J.E. The use of highfrequency jet ventilation for out of operating room anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2012;25(4):482–5. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283554375
 24. Klapsing P., Moerer O., Wende C. et al. High-frequency oscillatory ventilation guided by transpulmonary pressure in acute respiratory syndrome: an experimental study in pigs. Crit Care 2018;22(1):121. DOI: 10.1186/s13054-018-2028-7
 25. Sánchez-Luna M., González-Pacheco N., Santos-González M., Tendillo-Cortijo F. High-frequency ventilation. Clin Perinatol 2021;48(4):855–68. DOI: 10.1016/j.clp.2021.08.003

Вклад авторов

Е.Н. Новожилова, А.Ж. Хотеев: проведение хирургического лечения, наблюдение за пациентами, написание текста статьи, редактирование; В.И. Попадюк, К.И. Чудаков, И.Ф. Чумаков, А.И. Чернолев, А.В. Бицаева: анализ и интерпретация полученных данных, редактирование; Е.Г. Ахтырская, А.Н. Мелишева: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

Authors' contributions

E.N. Novozhilova, A.Zh. Hoteev: conducting surgical treatment, monitoring patients, article writing, editing; V.I. Popadyuk, K.I. Chudakov, I.F. Chumakov, A.I. Chernolev, A.V. Bitsaeva: analysis and interpretation of the received data, editing; E.G. Akhtyrskaya, A.N. Melisheva: review of publications on the topic of the article, data collection and processing, article writing, preparing of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Новожилова / E.N. Novozhilova: <https://orcid.org/0000-0001-8553-3487>
В.И. Попадюк / V.I. Popadyuk: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>
А.Ж. Хотеев / A.Zh. Hoteev: <https://orcid.org/0009-0009-1678-8756>
Е.Г. Ахтырская / E.G. Akhtyrskaya: <https://orcid.org/0009-0007-2330-9376>
К.И. Чудаков / K.I. Chudakov: <https://orcid.org/0009-0005-3919-1232>
И.Ф. Чумаков / I.F. Chumakov: <https://orcid.org/0009-0004-6127-8230>
А.И. Чернолев / A.I. Chernolev: <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>
А.В. Бицаева / A.V. Bitsaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3941-3729>
А.Н. Мелишева / A.N. Melisheva: <https://orcid.org/0009-0001-0545-0161>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patients signed informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 02.06.2025. **Принята к публикации:** 11.08.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 02.06.2025. **Accepted for publication:** 11.08.2025. **Published online:** 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-108-115>

Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке полости рта: обзор литературы

С.В. Осокин¹, Ш.И. Мусин¹, Н.А. Шарафутдинова¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, В.В. Ильин¹,
Т.Р. Баймуратов¹, М.Р. Шафикова¹

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

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

Контакты: Сергей Викторович Осокин osokinsv@yandex.ru

Биопсия сигнальных лимфатических узлов представляет собой современную методику хирургического стадирования опухолей головы и шеи. Она позволяет определить целесообразность выполнения шейной лимфодиссекции у пациентов с раком полости рта ранних стадий.

В статье представлен обзор литературы, посвященной истории, методологии и клинической эффективности применения биопсии сигнальных лимфатических узлов. Показано, что развитие технологий и внедрение новых индикаторов повышают информативность метода, позволяя минимизировать ненужные хирургические вмешательства и снизить риск возникновения осложнений.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта, биопсия сигнального лимфатического узла, лимфосцинтиграфия

Для цитирования: Осокин С.В., Мусин Ш.И., Шарафутдинова Н.А. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке полости рта: обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2025;17(4):108–15. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-108-115>

Biopsy of the sentinel lymph nodes in early oral cancer: literature review

S.V. Osokin¹, Sh.I. Musin¹, N.A. Sharafutdinova¹, K.V. Menshikov^{1,2}, V.V. Ilyin¹, T.R. Baymuratov¹,
M.R. Shafikova¹

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

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

Contacts: Sergey Viktorovich Osokin osokinsv@yandex.ru

Biopsy of the sentinel lymph nodes is a modern technique of surgical staging of head and neck tumors. It allows to determine advisability of cervical lymph node dissection in patients with early-stage oral cancer.

The article presents a literature review on the history, methodology, and clinical efficacy of sentinel lymph node biopsy. It is shown that technological development and implementation of new indicators increase method efficacy, minimizing unnecessary surgical interventions and decreasing the risk of complications.

Keywords: oral mucosa cancer, sentinel lymph node biopsy, lymphoscintigraphy

For citation: Osokin S.V., Musin Sh.I., Sharafutdinova N.A. et al. Biopsy of the sentinel lymph nodes in early oral cancer: literature review. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2025;17(4):108–15. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-108-115>

Введение

Согласно статистическим данным в 2023 г. заболеваемость раком полости рта (РПР) составила 6,71 случая на 100 тыс. населения; средний возраст пациентов с данной патологией оказался равен 63,2 года. При этом наблюдается тенденция к росту заболеваемости: в 2020 г. зафиксировано 6,18 случая данной патологии, в 2023 г. – 6,71 [1].

Распространение опухоли происходит преимущественно лимфогенным путем с метастазированием в лимфатические узлы (ЛУ) шеи I–III уровней [2], что, по данным разных авторов, встречается в 18–45 % случаев [3]. Ключевым прогностическим фактором является стадия N. При стадии N0 5-летняя выживаемость достигает 84 %, при стадии N1 – 58 %, при стадии N2 – 3–46 % [4]. Наличие скрытых метастазов снижает общую выживаемость (ОВ) на 30–50 % [5].

Метастазирование в ЛУ возможно даже при небольших размерах опухоли (стадия cT1–2). По данным авторов, частота таких метастазов колеблется от 10,5 [5] до 38,5 % [6]. Наиболее важным прогностическим фактором регионарного метастазирования является глубина инвазии опухоли. Частота развития метастазов при глубине инвазии >2 мм и наличии инвазии в мышечную ткань языка составляет 29,9 % [7]. Результаты исследования G. V. Mogand и соавт. показали, что при увеличении глубины инвазии на 1 мм риск метастазирования в ЛУ возрастает на 31 % [8].

В настоящее время при РПР ранних стадий (cT1–2N0) используют 3 подхода к лечению: превентивную (профилактическую) шейную лимфодиссекцию (ШЛД), биопсию сигнального (сторожевого) ЛУ (СЛУ) и активное наблюдение. Выбор тактики определяется риском регионарного метастазирования. По данным M. H. Weiss и соавт., эффективность профилактической ШЛД превышает эффективность стратегии наблюдения и лучевой терапии, если риск метастазирования составляет >20 % [9]. В исследовании M. Okuga и соавт. установлено, что преимущество ШЛД сохраняется при риске метастазирования >40 % [10].

Несмотря на широкое применение, радикальная и селективная ШЛД связана с высокой частотой развития осложнений (в том числе повреждения спинального компонента добавочного нерва), достигающей 39 %, которые наблюдаются в 18–77 % случаях при радикальной и в 29–39 % случаях при селективной ШЛД [11].

Целесообразность хирургического вмешательства на путях лимфоттока также продемонстрирована в исследовании A. Wushou и соавт. как опции, значительно улучшающей показатели ОВ и БРВ у пациентов с РПР, что согласуется с результатами 2 крупномасштабных проспективных рандомизированных исследований и их метаанализа проспективных рандомизированных исследований [12]. Кроме того, в ходе этой работы вы-

явлены неблагоприятные прогностические факторы – возраст пациентов старше 62 лет, мужской пол, семейное положение (не женат, не замужем) и высокая степень дифференцировки опухоли.

Современной альтернативой профилактической ШЛД является биопсия СЛУ. Этот подход позволяет избежать ненужной ШЛД у пациентов с низким риском метастазирования, что снижает вероятность развития послеоперационных осложнений и улучшает качество жизни больных.

Цель работы – систематизировать результаты исследований, посвященных эффективности биопсии СЛУ при РПР, выявить основные подходы к ведению пациентов с РПР ранних стадий и показания к проведению превентивной ШЛД, сравнить эффективность этих методов и стратегии наблюдения.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов в историческом аспекте

Концепция биопсии СЛУ впервые сформулирована в 2016 г. J. Bernier и соавт. [13]. Согласно ей перитуморальное введение радиофармпрепарата-трассера приводит к его распространению по системе афферентных лимфатических сосудов к одному единственному ЛУ, который и получил название СЛУ, а затем по системе лимфатических сосудов – к остальным регионарным ЛУ.

История применения биопсии СЛУ началась в 1977 г., когда R. M. Cabanas продемонстрировал возможность выявления первого ЛУ на пути лимфооттока от первичной опухоли у пациентов с раком полового члена [14]. Это положило начало концепции СЛУ как первого барьера на пути метастазов. В 1992 г. D. L. Morton представил технику интраоперационного лимфатического картирования при меланоме ранних стадий, что дало мощный импульс развитию биопсии СЛУ и ее внедрению в клиническую практику [15].

Дальнейшее развитие концепции метастазирования привело к формулировке парадигмы селективного распространения опухолевых клеток через СЛУ. В 2001 г. состоялась первая международная конференция, посвященная применению биопсии СЛУ при опухолях головы и шеи. В ходе мероприятия был утвержден многоцентровой протокол выполнения процедуры, что стало важным шагом к ее стандартизации [16]. Двумя годами позже, в 2003 г., прошла вторая международная конференция, на которой были определены методологические подходы к проведению биопсии СЛУ: использование радиофармпрепарата (РФП), лимфосцинтиграфии, повышение точности картирования с помощью ручного гамма-зонда [17].

В 2009 г. опубликованы первые практические рекомендации по выполнению биопсии СЛУ при РПР с использованием лимфосцинтиграфии [18]. Несмотря на значимость этих рекомендаций, в последующем они

не переиздавались, что подчеркивает необходимость обновления и дальнейшего развития стандартов на основе современных данных.

Эффективность выявления сигнального лимфатического узла при раке полости рта: крупные исследования и метаанализы

Биопсия СЛУ зарекомендовала себя как высокоэффективный метод стадирования плоскоклеточного РПР ранних стадий (T1 – T2N0). Результаты многоцентрового исследования F.J. Civantos и соавт. с участием 140 пациентов продемонстрировали высокую чувствительность биопсии СЛУ (96 %) и отрицательную прогностическую ценность (NPV) (96 %), что подтверждает надежность этого метода в выявлении метастатического поражения ЛУ [19].

По данным крупного метаанализа T.M. Govers и соавт., включавшего 18 исследований, в ходе которых применялись лимфосцинтиграфии, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), и гамма-зонд, а в 1 исследовании – метиленовый синий, частота успешной идентификации СЛУ составила 91,7–100 %, NPV – 80–100 % [20]. Согласно результатам метаанализа M. Liu и соавт., включавшего 66 исследований, в которые вошли 3566 пациентов, чувствительность методики БСЛУ оказалась равна 87 %, NPV – 94 %. Также подчеркивалось, что данная процедура хорошо переносится пациентами и характеризуется низким уровнем развития осложнений [21].

По данным одноцентрового исследования L. Hingsammer и соавт., посвященного изучению эффективности биопсии СЛУ у пациентов с раком языка ранних стадий, 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 80 %, ОВ – 95 % [22]. У больных с от-

рицательным результатом биопсии СЛУ наблюдались более высокие показатели выживаемости, чем у больных с положительным результатом. G. Salzano и соавт. установили, что положительный результат биопсии СЛУ ассоциирован с худшим прогнозом. Они также отметили корреляцию положительного результата данного исследования с биомаркерами воспаления, увеличением глубины инвазии и типом инвазии опухоли (лимфоваскулярная, периневральная) [23]. W. Park и соавт. пришли к выводу, что онкологические результаты у пациентов с раком языка N0, которым выполнена биопсия СЛУ, сопоставимы с результатами у пациентов, которым проведена превентивная ШЛД [24].

Согласно данным Национальной онкологической базы США (J.D. Stamer и соавт.) у пациентов, которым в 2012–2015 гг. выполнена биопсия СЛУ, и у пациентов, которым проведена селективная ШЛД, наблюдались схожие показатели ОВ (82 % против 78 %; $p = 0,40$) при меньшей длительности госпитализации в группе биопсии СЛУ [25].

По данным метаанализа D.H. Kim и соавт., включавшего 98 исследований (5917 пациентов), чувствительность биопсии СЛУ составила 82 %, специфичность – 98 %, что подтверждает высокую диагностическую ценность этого метода у пациентов с опухолями cT1–2N0 [26]. В ходе метаанализа S.S. Jang и соавт., в который вошли 10 исследований, выявлено, что чувствительность биопсии СЛУ оказалась равной 75–100 %, NPV – 94–100 %. Это также подтверждает надежность метода [27].

Онкологические результаты применения биопсии сигнального лимфатического узла и шейной лимфодиссекции

Результаты исследования G.L. Ross и соавт. подтвердили минимально инвазивный характер биопсии СЛУ, ее безопасность и экономическую эффективность при опухолях языка и слизистой щек. Однако данный метод имеет ограничения при опухолях дна полости рта из-за анатомической близости лимфатических сосудов к очагу введения РФП [28].

В ходе исследования J.F. Gallegos-Hernández и соавт. установлено, что количество выявленных СЛУ при их биопсии имеет прогностическое значение: обнаружение ≥ 3 СЛУ коррелировало с меньшей вероятностью наличия скрытых метастазов. В частности, у пациентов с опухолями T1 толщиной < 5 и ≥ 2 мм и выявленными СЛУ вероятность наличия метастазов в несигнальных ЛУ была низкой [29].

Одним из важных аспектов оценки эффективности биопсии СЛУ при РПР является частота контралатерального и билатерального метастазирования. Так, по данным M. Abdul-Razak и соавт., контралатеральные метастазы при опухолях языка cT1–2 встречаются в 17 % случаев [30]. Результаты исследования C. Schilling

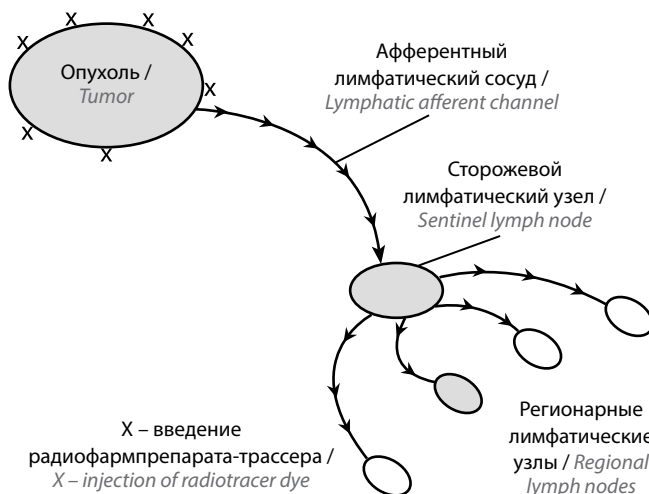


Рис. 1. Концепция биопсии сторожевого лимфатического узла J. Bernier и соавт. (2016) [13]

Fig. 1. Concept of sentinel lymph node biopsy by J. Bernier et al. (2016) [13]

и соавт. показали, что частота развития билатерального метастатического поражения при РПР ранних стадий составляет до 10 % случаев [31]. Это подчеркивает необходимость тщательной оценки лимфатического дренажа с использованием дооперационного и интраоперационного лимфатического картирования, что потенциально влияет на отдаленные результаты лечения.

Большую значимость имеет проспективное рандомизированное контролируемое исследование А.К. D'S Cruz и соавт., проведенное в Мемориальном центре Тата (г. Мумбаи, Индия) [32], в которое вошли 596 пациентов с плоскоклеточным РПР cT1–2N0. Результаты исследования показали, что превентивная ШЛД значительно улучшает как БРВ, так и ОВ по сравнению с лечебной ШЛД. Двухлетняя БРВ в группе ШЛД составила 89,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 83–94 %), в группе биопсии СЛУ – 90,7 % (95 % ДИ 84–95 %) ($p = 0,91$). Также не было выявлено различий между группами в 2-летней выживаемости без локорегионарного рецидива (83,1 % против 81,8 %; $p = 0,83$), выживаемости, связанной с заболеванием (95,5 % против 93 %; $p = 0,67$), и ОВ (92,6 % против 88,7 %; $p = 0,42$). При этом функциональные результаты и длительность госпитализации были значительно лучше у пациентов, которым проведена биопсия СЛУ [32].

Отдельного внимания заслуживают данные о вероятности метастатического поражения вне СЛУ. По данным I.J. Den Toom и соавт., у пациентов с положительным результатом биопсии СЛУ метастазы в ЛУ других уровней встречаются в 13 % случаев при выявлении в СЛУ изолированных опухолевых клеток, в 20 % при микрометастазах и в 40 % при макрометастазах, что подчеркивает важность точного стадирования [33].

В рандомизированном контролируемом исследовании I.L. Hutchison и соавт., известном как SEND, в качестве первичной конечной точки использовали 3-летнюю ОВ. Она составила 87,9 % (нижняя граница – 95 % ДИ 82,4 %) в группе биопсии СЛУ и 86,6 % (95 % ДИ 80,9 %) в группе селективной ШЛД ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в 3-летней БРВ между группами также не было выявлено: она составила 78,7 и 81,3 % соответственно. Функциональные показатели шеи оказались значимо лучше у пациентов, перенесших биопсию СЛУ [34].

В ходе многоцентрового рандомизированного исследования, выполненного под руководством R. Gargel, в которое вошли 307 пациентов с РПР T1–2, также не было выявлено значимых различий в 2- и 5-летней бессобытийной выживаемостью между группами биопсии СЛУ и селективной ШЛД. Частота пропущенных метастазов в группе биопсии СЛУ не превышала 10 %, при этом NPV метода составила 89,2 % [35].

Результаты метаанализа M.I. Saleem и соавт. (2021), включавшего 10 исследований, показали отсутствие статистически значимых различий в показателях ОВ

и БРВ между группами биопсии СЛУ и селективной ШЛД у пациентов с РПР cT1–2N0. Это позволило авторам сделать вывод, что биопсия СЛУ может быть приемлемой альтернативой селективной ШЛД при РПР ранних стадий [36].

В 2021 г. Y. Hasegawa и соавт. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования с участием 171 пациента, которые также продемонстрировали сопоставимые результаты применения биопсии СЛУ и превентивной ШЛД: 3-летняя ОВ составила 87,9 и 86,6 % соответственно, 3-летняя БРВ – 78,7 и 81,3 % соответственно. Кроме того, функциональные результаты в группе БСЛУ были лучше, чем в группе селективной ШЛД [37].

Результаты крупного метаанализа, проведенного T. Gupta и соавт., в который вошли данные 608 пациентов из 3 рандомизированных контролируемых исследований, также продемонстрировали, что в группах биопсии СЛУ и селективной ШЛД ОВ и частота развития шейных и локорегионарных рецидивов были сопоставимы [38, 39]. Частота возникновения осложнений, связанных с повреждением добавочного нерва и шейного сплетения, оказалась значительно ниже в группе биопсии СЛУ.

В ретроспективном исследовании F. Ionna и соавт., включавшем 122 пациента с раком языка ранних стадий, 1-летняя ОВ в группе отрицательного результата биопсии СЛУ составила 93,2 %, в группе положительного результата – 66,7 %, 1-летняя БРВ достигла 90,7 и 66,7 % соответственно [40]. По данным рандомизированного исследования A. Singh и соавт., уровень ложноотрицательных результатов БСЛУ соотносился с частотой реализации метастазов после селективной ШЛД при раке языка pN0, что является аргументом в пользу биопсии СЛУ [41].

Биопсия сигнального лимфатического узла в клинических рекомендациях

Биопсия СЛУ впервые включена в клинические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) в 2014 г. в качестве альтернативного метода стадирования шейных ЛУ у пациентов с РПР клинической стадии N0. Согласно этим рекомендациям биопсия СЛУ может быть использована для определения дальнейшей тактики лечения: при наличии метастатического поражения – проведение завершающей ШЛД, при его отсутствии – динамическое наблюдение. В актуальной версии рекомендаций NCCN (v.2.2025) биопсия СЛУ продолжает рассматриваться как допустимая альтернатива профилактической ШЛД [42].

В клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) (2020) допускается проведение биопсии СЛУ при глубине инвазии опухоли <10 мм

и подчеркивается, что этот метод демонстрирует эффективность, сопоставимую с эффективностью превентивной ШЛД по показателям 2-летних ОБ и БРВ [43, 44]. Это подтверждает клиническую обоснованность применения биопсии СЛУ.

Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) с 2019 г. применение биопсии СЛУ при РПП ранних стадий (сT1–2N0) базируется на результатах более чем 120 исследований. Эти данные свидетельствуют о надежности метода и о его положительном влиянии на показатели БРВ [45, 46].

В «Японских рекомендациях по клинической практике при раке головы и шеи» (обновлены в 2022 г.) отмечено, что при РПП ранних стадий биопсию СЛУ можно использовать как метод для обнаружения скрытых метастазов и рассматривать в качестве альтернативы профилактической ШЛД [47].

В национальных клинических рекомендациях Минздрава России (редакция 2024 г.) биопсия СЛУ признана целесообразной при опухолях категории T1 с глубиной инвазии от 2 до 4 мм [48]. Это объясняется низким риском регионарного метастазирования у пациентов данной группы и необходимостью минимизировать объем хирургического вмешательства при сохранении онкологической безопасности.

Методология биопсии сигнального лимфатического узла

В настоящее время для идентификации СЛУ применяют 3 основных метода:

- 1) введение красителей (метиленового синего или индоцианового зеленого (ICG));
- 2) радиолимфосцинтиграфию;
- 3) интраоперационное определение СЛУ с помощью гамма-зонда.

Метиленовый синий сегодня используется редко. Чаще применяют ICG. Согласно результатам метаанализа Y. Chen и соавт., включавшего 14 исследований с участием 226 пациентов, чувствительность метода с использованием ICG составляет 88 %, специфичность – 64 % [49]. Одно из преимуществ данного метода – его безопасность, связанная с отсутствием радиоактивного облучения. Однако по сравнению с радиолимфосцинтиграфией такая процедура характеризуется более низкой специфичностью (98 %) при сопоставимой чувствительности (82 %) [24]. Использование гибридного подхода (ICG + технеций-99m (^{99m}Tc)) позволяет увеличить чувствительность до 95 %.

Наиболее широкое применение получила радионуклидная лимфосцинтиграфия. Данная методика предполагает предоперационное перитуморальное введение ^{99m}Tc в 4 точки (по аналогии с циферблатом – на 3-м, 6-м, 9-м и 12-м часах), после чего выполняется визуализация лимфооттока с помощью планарной лимфосцинтиграфии или ОФЭКТ/КТ. Это позволяет точно определить топографию СЛУ для его последующей экцизии.

Интраоперационная верификация СЛУ осуществляется с использованием гамма-зонда, который фиксирует радиоактивный сигнал от ЛУ, накопивших РФП, регистрируя его в импульсах в секунду. Одним

Таблица 2. Классификация радиофармпрепаратов (РФП) в зависимости от размера частиц [54]

Table 2. Classification of radiopharmaceuticals (RP) depending on particle size [54]

Вид РФП RP type	РФП RP	Размер частиц, нм Particle size, nm
Макромолекулярные (диаметр частиц ~500 нм) Macromolecular (particle diameter ~500 nm)	Технефит технеций (^{99m}Tc) Tehnefit Technetium (^{99m}Tc)	200–1000
На основе наночастиц (размер частиц – приблизительно до 200 нм) Based on nanoparticles (particle size approximately up to 200 nm)	Nanocis ^{99m}Tc серный коллоид (тиосульфат) ^{99m}Tc sulfur colloid (thiosulfate)	100 100–600
	NanoColl ^{99m}Tc серный коллоид (H_2S) ^{99m}Tc sulfur colloid (H_2S)	80 <40
	^{99m}Tc сульфид сурьмы ^{99m}Tc antimony sulfide	5–80
	Нанотоп Nanotop	
Микромолекулярные (размер частиц ~10 нм) Micromolecular (particle size ~10 nm)	Microlite	10
Таргетные радиотрассеры Targeted radiotracers	Тилманоцепт Tilmanocept	7

из ключевых факторов эффективности РФП является размер коллоидных частиц. Частицы <50 нм могут проникать в последующие ЛУ, снижая специфичность методики, тогда как частицы >100 нм медленно мигрируют из зоны инъекции [50, 51]. Оптимальный размер частиц составляет 10–50 нм [52], поскольку слишком крупные частицы (0,5–2 мкм) задерживаются в месте инъекции, а слишком мелкие (<5 нм) быстро удаляются через капилляры [52, 53].

В усовершенствованном варианте методики применяется таргетный РФП тилmanoцепт – молекула, связывающаяся с CD206-рецепторами макрофагов и дендритных клеток. Его применение позволило снизить частоту ложноотрицательных результатов до 2,56 % по сравнению с 9,8 % при использовании стандартных ^{99m}Tc-препаратов [55].

После лимфаденэктомии удаленный ЛУ подвергается тщательному гистологическому исследованию с помощью методики серийных ступенчатых срезов, дополнительно проводится иммуногистохимическое исследование на цитокератин [56].

Заключение

Биопсия СЛУ представляет собой высокоточный и малоинвазивный метод стадирования шейных ЛУ

у пациентов с ранними стадиями плоскоклеточного РПР. За последние два десятилетия метод продемонстрировал сопоставимую с профилактической ШЛД чувствительность и NPV, сохранив при этом значимые преимущества в виде снижения количества ненужных хирургических вмешательств, уменьшения частоты развития осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Результаты крупных исследований и метаанализов подтверждают, что биопсия СЛУ позволяет надежно выявлять скрытые метастазы у больных с РПР стадии N0 и способствует индивидуализации подхода к лечению. Включение данной методики в международные и национальные клинические рекомендации отражает ее признание как полноценной альтернативы профилактической ШЛД у тщательно отобранной группы пациентов.

Несмотря на прогресс в применении биопсии СЛУ, ряд вопросов требуют дальнейшего изучения, включая стандартизацию методики, уточнение показаний к ее проведению при разной глубине инвазии опухоли и совершенствование технологий визуализации. В условиях расширения доказательной базы и технологического развития биопсия СЛУ может стать методом выбора при РПР ранних стадий и наличии клинических признаков поражения ЛУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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 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. 262 p. (In Russ.).
2. Shah J.P., Candela F.C., A.K. Poddar The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990;66(1):109–13.
DOI: 10.1002/1097-0142(19900701)66:1<109::aid-cncr2820660120>3.0.co;2-a
3. Chaudhary N., Verma R.K., Agarwal U. et al. Incidence of occult metastasis in clinically N0 oral tongue squamous cell carcinoma and its association with tumor staging, thickness, and differentiation. *J Head Neck Physicians Surg* 2017;5(2):75–8.
4. Shah J.P., Gil Z. Current concepts in management of oral cancer surgery. *Oral Oncol* 2009;45(4–5):394–401.
DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.017
5. Hakeem A.H., Pradhan S.A., Tubachi J., Kannan R. Outcome of per oral wide excision of T1–2 N0 localized squamous cell cancer of the buccal mucosa-analysis of 156 cases. *Laryngoscope* 2013;123(1):177–80. DOI: 10.1002/lary.23707
6. Koerdt S., Röckl J., Rommel N. et al. Lymph node management in the treatment of oral cancer: analysis of a standardized approach. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(10):1737–42.
DOI: 10.1016/j.jcms.2016.08.002
7. Imai T., Satoh I., Matsumoto K. et al. Retrospective observational study of occult cervical lymph-node metastasis in T1N0 tongue cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47(2):130–6.
DOI: 10.1093/jjco/hyw172
8. Morand G.B., Ikenberg K., Vital D.G. et al. Preoperative assessment of CD44-mediated depth of invasion as predictor of occult metastases in early oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2019;41(4):950–8. DOI: 10.1002/hed.25532
9. Weiss M.H., Harrison L.B., Isaacs R.S. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(7):699–702.
DOI: 10.1001/archotol.1994.01880310005001
10. Okura M., Aikawa T., Sawai N.Y. et al. Decision analysis and treatment threshold in a management for the N0 neck of the oral cavity carcinoma. *Oral Oncol* 2009;45(10):908–11.
DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.03.013
11. Dijkstra P.U., van Wilgen P.C., Buijs R.P. et al. Incidence of shoulder pain after neck dissection: a clinical explorative study for risk factors. *Head Neck* 2001;23(11):947–53.
DOI: 10.1002/hed.1137
12. Wushou A., Wang M., Yibulayin F. et al. Patients with cT1N0M0 oral squamous cell carcinoma benefit from elective neck dissection: a SEER-based study. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(4):385–92.
DOI: 10.6004/jncn.2020.7632
13. Bernier J., Rossier C., Horiot J.C. Recent advances in regional treatment of breast carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:107–14. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.12.003
14. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–66.

- DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cncr2820390214>3.0.co;2-i
15. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460
 16. Ross G.L., Shoaib T., Soutar D.S. et al. The first international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002;9(4):406–10. DOI: 10.1007/BF02573877
 17. Stoeckli S.J., Pfaltz M., Ross G.L. et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(11):919–24. DOI: 10.1245/ASO.2005.11.024
 18. Alkureishi L.W., Burak Z., Alvarez J.A. et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3190–210. DOI: 10.1245/s10434-009-0726-8
 19. Civantos F.J., Zitsch R.P., Schuller D.E. et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1–T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1395–400. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8777
 20. Govers T.M., Hannink G., Merckx M.A. et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49(8):726–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.006
 21. Liu M., Wang S.J., Yang X., Peng H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis of 66 studies. *PLoS One* 2017;12(1):e0170322. DOI: 10.1371/journal.pone.0170322
 22. Hingsammer L., Seier T., Zweifel D. et al. Sentinel lymph node biopsy for early stage tongue cancer—a 14-year single-centre experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(4):437–42. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.10.011
 23. Salzano G., Togo G., Maffia F. et al. Early-stage oral tongue squamous cell carcinoma and a positive sentinel lymph node biopsy: description of a prognostic correlation between pre-treatment inflammatory biomarkers, the depth of invasion and the worst pattern of invasion. *J Pers Med* 2022;12(11):1931. DOI: 10.3390/jpm12111931
 24. Park W., Jin H., Heo Y. et al. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection: long-term oncologic outcomes in clinically node-negative tongue cancer. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2022;15(1):107–14. DOI: 10.21053/ceo.2020.02411
 25. Cramer J.D., Sridharan S., Ferris R.L. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection for stage I to II oral cavity cancer. *Laryngoscope* 2019;129(1):162–9. DOI: 10.1002/lary.27323. PMID: 30284248.
 26. Kim D.H., Kim Y., Kim S.W., Hwang S.H. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2021;131(2):E459–65. DOI: 10.1002/lary.28728
 27. Jang S.S., Davis M.E., Vera D.R. et al. Role of sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma: current evidence and future challenges. *Head Neck* 2023;45(1):251–65. DOI: 10.1002/hed.27207
 28. Ross G.L., Soutar D.S., MacDonald D.G. et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multi-center trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11(7):690–6. DOI: 10.1245/ASO.2004.09.001
 29. Gallegos-Hernández J.F., Hernández-Hernández D.M., Flores-Díaz R. et al. The number of sentinel nodes identified as prognostic factor in oral epidermoid cancer. *Oral Oncol* 2005;41(9):947–52. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.05.010
 30. Abdul-Razak M., Chung H., Wong E. et al. Sentinel lymph node biopsy for early oral cancers: Westmead Hospital experience. *ANZ J Surg* 2017;87(1–2):65–9. DOI: 10.1111/ans.13853
 31. Schilling C., Stoeckli S.J., Haerle S.K. et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2777–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.023
 32. D'Cruz A.K., Vaish R., Kapre N. et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007
 33. Den Toom I.J., van Schie A., van Weert S. et al. The added value of SPECT-CT for the identification of sentinel lymph nodes in early stage oral cancer. *Eur Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(6):998–1004. DOI: 10.1007/s00259-017-3613-8
 34. Hutchison I.L., Ridout F., Cheung S.M.Y. et al. Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. *Br J Cancer* 2019;121(10):827–36. DOI: 10.1038/s41416-019-0587-2
 35. Garrel R., Poissonnet G., Moyà Plana A. et al. Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1–T2N0 oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(34):4010–8. DOI: 10.1200/JCO.20.01661
 36. Saleem M.I., Peng T., Zhu D. et al. Sentinel lymph node biopsy versus elective node dissection in stage cT1–2N0 oral cavity cancer. *Laryngoscope* 2022;132(5):989–98. DOI: 10.1002/lary.29895
 37. Hasegawa Y., Tsukahara K., Yoshimoto S. et al. Neck dissections based on sentinel lymph node navigation versus elective neck dissections in early oral cancers: a randomized, multicenter, and noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2021;39(18):2025–36. DOI: 10.1200/JCO.20.03637
 38. Gupta T., Maheshwari G., Kannan S. et al. Should sentinel lymph node biopsy be considered the new standard of care for early-stage clinically node-negative oral squamous cell carcinoma? *J Clin Oncol* 2022;40(15):1706–9. DOI: 10.1200/JCO.21.02781
 39. Gupta T., Maheshwari G., Kannan S. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing elective neck dissection versus sentinel lymph node biopsy in early-stage clinically node-negative oral and/or oropharyngeal squamous cell carcinoma: evidence-base for practice and implications for research. *Oral Oncol* 2022;124:105642. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.10564
 40. Ionna F., Pavone E., Aversa C. et al. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) for early-stage head and neck squamous-cell carcinoma of the tongue: twenty years of experience at I.N.T. “G. Pascale”. *Cancers (Basel)* 2024;16(6):1153. DOI: 10.3390/cancers16061153
 41. Singh A., Roy S., Tuljapurkar V. et al. Critical review of the current evidence on sentinel node biopsy in oral cancer. *Curr Oncol Rep* 2022;24(6):783–91. DOI: 10.1007/s11912-021-01171-2
 42. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer of the Oral Cavity. Version 2.2025.
 43. Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.01
 44. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. 2020.
 45. Fuereder T. ASCO virtual meeting 2020: highlights head and neck cancer. *Memo* 2021;14:62–5. DOI: 10.1007/s12254-021-00679-4
 46. Koymann S.A., Ismaila N., Crook D. et al. Management of the neck in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(20):1753–74. DOI: 10.1200/JCO.18.01921
 47. Homma A., Ando M., Hanai N. et al. Summary of Japanese clinical practice guidelines for head and neck cancer – 2022 update edited by the Japan society for head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* 2024;51(1):174–88. DOI: 10.1016/j.anl.2023.07.003
 48. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024.

- Malignant neoplasms of the oral cavity. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. 2024. (In Russ.).
49. Chen Y., Xiao Q., Zou W. et al. Sentinel lymph node biopsy in oral cavity cancer using indocyanine green: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2021;76:e2573. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2573
50. Luini A., Zurrada S., Galimberti V., Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998;34(1):204–5. DOI: 10.1016/s0959-8049(97)00376-6
51. Tu W., Denizot B. Synthesis of small-sized rhenium sulfide colloidal nanoparticles. *J Colloid Interface Sci* 2007;310(1):167–70. DOI: 10.1016/j.jcis.2007.01.054
52. Mariani G., Moresco L., Viale G. et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42(8): 1198–215.
53. Plut E.M., Hinkle G.H., Guo W., Lee R.J. Kit formulation for the preparation of radioactive blue liposomes for sentinel node lymphoscintigraphy. *J Pharm Sci* 2002;91(7):1717–32. DOI: 10.1002/jps.10170
54. Ермаков А.В., Широких И.М., Зикиряходжаев А.Д. Методика непрямой лимфосцинтиграфии с использованием радиофарм-препарата «Технефит-99mTc» для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи. *Research'n Practical Medicine Journal* 2016; спецвыпуск:72–3. Ermakov A.V., Shirokikh I.M., Zikiryakhodzhaev A.D. The technique of indirect lymphoscintigraphy with radioactive colloid Technetium 99mTc in identifying ways of lymphatic drainage and Sentinel lymph nodes biopsy in surgical treatment of patients with breast cancer and melanoma of the skin. *Research'n Practical Medicine Journal* 2016; Special Issue:72–3. (In Russ.).
55. Doll C., Steffen C., Amthauer H. et al. sentinel lymph node biopsy in early stages of oral squamous cell carcinoma using the receptor-targeted radiotracer ^{99m}Tc-Tilmanocept. *Diagnostics* 2021;11(7):1231. DOI: 10.3390/diagnostics11071231
56. Котов М.А., Раджабова З.А.-Г., Артемьев С.С. и др. Эволюция концепции биопсии сигнального лимфатического узла при раке головы и шеи: от визуализации лимфатических сосудов до сигнальных узлов (обзор литературы). *Практическая онкология* 2018;19(3):299–310. Kotov M.A., Radjabova Z.A.-G., Artemyev S.S. et al. Evolution of the concept of signal lymph node biopsy in head and neck cancer: from visualization of lymph vessels to signal nodes (literature review). *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2018;19(3):299–310. (In Russ.).

Вклад авторов

С.В. Осокин: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

Ш.И. Мусин: сбор и обработка данных, обзор литературы по теме статьи;

Н.А. Шарафутдинова, К.В. Меньшиков, В.В. Ильин, Т.Р. Баймуратов, М.Р. Шафикова: сбор и обработка данных, редактирование.

Authors' contributions

S.V. Osokin: development of the research concept and design, data collection and processing, literature review on the topic of the article, article writing;

Sh.I. Musin: data collection and processing, literature review on the topic of the article;

N.A. Sharafutdinova, K.V. Menshikov, V.V. Ilyin, T.R. Baymurov, M.R. Shafikova: data collection and processing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Н.А. Шарафутдинова / N.A. Sharafutdinova: <https://orcid.org/0009-0007-4933-7236>

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

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

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

М.Р. Шафикова / M.R. Shafikova: <https://orcid.org/0009-0009-7516-0870>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила: 08.06.2025. **Принята к публикации:** 02.10.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 08.06.2025. **Accepted for publication:** 02.10.2025. **Published online:** 18.03.2026

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-116-124>

Роль молекулярной диагностики и таргетной терапии в лечении радиоодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы с агрессивным течением

М.В. Рейнберг¹, К.Ю. Слащук¹, Т.В. Кекеева², Р.А. Пешков², С.С. Серженко¹, М.В. Дегтярев¹

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

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Мария Валентиновна Рейнберг mreinberg911@gmail.com

Введение. Несмотря на благоприятный прогноз дифференцированного рака щитовидной железы, в 5–10 % случаев встречаются радиоодрезистентные формы данной патологии, характеризующиеся агрессивным течением. Молекулярно-биологическими причинами резистентности являются генетические мутации, в основном в генах *BRAF* (мутация V600E), *TP53*, *TERT*, *RAS*, *NTRK* и *RET*, олигоклональность и соматическая гетерогенность опухоли. Перечисленные клеточные события могут влиять на ответ на таргетную терапию, способствовать развитию эффекта «кусользания», формированию радиоодрезистентности и вместе с тем определять возможность к редифференцировке опухоли при воздействии на эти мишени.

Клинический случай. В статье описан клинический случай комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы с метастазами в легких. В 2016–2022 гг. пациентка получила 3 курса радиоiodтерапии, которая не дала значимого эффекта. В связи с этим инициирована таргетная терапия сорафенибом по месту жительства. С учетом развития непереносимости препарата и прогрессирования заболевания на фоне отмены таргетной терапии (возникновение местного рецидива *BRAF*-положительной опухоли и стеноза гортани) проведена смена таргетной терапии на *BRAF*/МЕК-специфичную с последующим курсом радиоiodтерапии и достижением стабильного ответа на протяжении 1 года наблюдения. В ходе генетического исследования в образцах первичной опухоли и метастаза обнаружена мутация *BRAF*^{V600E}. Частота вариантного аллеля (VAF) в метастазе и рецидивной опухоли составила 12 и 6 % соответственно. В рецидивной опухоли выявлена мутация H1047L в гене *PIK3CA* (VAF – 8 %). Ранее при исследовании в двух других лабораториях мутации в гене *BRAF* в этой опухоли найдено не было, что не соответствовало первичному частичному ответу на таргетную терапию *BRAF*/МЕК-ингибиторами. При этом в ходе проведенного нами анализа данная мутация была идентифицирована.

Заключение. Полученные данные подчеркивают значительные диагностические трудности при анализе фиксированных формалином и залитых в парафин блоков: преаналитическая деградация нуклеиновых кислот, фиксационные артефакты, низкая VAF, нерепрезентативная биопсийная выборка повышают риск ложноотрицательных результатов. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость маршрутизации пациентов с агрессивными опухолями в профильные центры, а также то, что лечебно-диагностическая тактика должна определяться квалифицированной мультидисциплинарной командой.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиоодрезистентность, молекулярно-генетическое тестирование, таргетная терапия, редифференцировка, ген *BRAF*

Для цитирования: Рейнберг М.В., Слащук К.Ю., Кекеева Т.В. и др. Роль молекулярной диагностики и таргетной терапии в лечении радиоодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы с агрессивным течением. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):116–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-116-124>

The role of molecular diagnostics and targeted therapy in the management of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma with aggressive clinical course

M. V. Reinberg¹, K. Yu. Slashchuk¹, T. V. Kekeeva², R. A. Peshkov², S. S. Serzhenko¹, M. V. Degtyarev¹

¹Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117292, Russia;

²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Maria Valentinovna Reinberg mreinberg911@gmail.com

Introduction. Despite favorable prognosis for differentiated thyroid cancer, 5–10 % of the cases are radioiodine-refractory form of this pathology characterized by aggressive course. Molecular and genetic causes of the resistance are genetic mutations, primarily in the *BRAF* (V600E mutations), *TP53*, *TERT*, *RAS*, *NTRK* and *RET* genes, oligoclonality, and somatic tumor heterogeneity. These cell events can affect response to targeted therapy, promote the «evasion» effect, development of radioiodine resistance, and underlie the possibility of tumor re-differentiation when treatment affects these targets.

Clinical case. The article describes a clinical case of combination treatment of differentiated thyroid cancer with lung metastases. In 2016–2022, the female patient received 3 courses of radioiodine therapy which did not achieve any significant effect. Due to this, targeted therapy with sorafenib at the place of residence was initiated. Considering development of medication intolerance and disease progression (local metastasis of *BRAF*-positive tumor and laryngeal stenosis), targeted therapy was switched to *BRAF*/*MEK*-specific with subsequent course of radioiodine therapy and achievement of stable disease for 1 year. Genetic examination of the primary tumor and metastasis showed presence of the *BRAF*^{V600E} mutation. Variant allele frequencies (VAF) in metastasis and recurrent tumor were 12 and 6 %, respectively. In the recurrent tumor, H1047L mutation in the *PIK3CA* gene was found (VAF 8 %). Previous examinations in two other laboratories did not show *BRAF* gene mutation in this tumor which did not correspond to primary partial response to targeted therapy with *BRAF*/*MEK* inhibitors. That said, our analysis identified this mutation.

Conclusion. The obtained data highlight significant diagnostic difficulties of analysis of formalin-fixed and paraffin-embedded samples: preanalytical degradation of nucleic acids, fixation artefacts, low VAF, non-representative biopsy sampling increase the risk of false negative results. The presented clinical case demonstrates the necessity of routing of patients with aggressive tumors into specialized centers, and that treatment and diagnostic tactics should be determined by a qualified multidisciplinary team.

Keywords: differentiated thyroid cancer, radioiodine resistance, molecular and genetic testing, targeted therapy, re-differentiation, *BRAF* gene

For citation: Reinberg M.V., Slashchuk K.Yu., Kekeeva T.V. et al. The role of molecular diagnostics and targeted therapy in the management of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma with aggressive clinical course. *Опухли головы и шеи = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):116–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-116-124>

Введение

Несмотря на благоприятный прогноз дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ), в 5–10 % случаев встречаются радиодрезистентные формы данной патологии, характеризующиеся агрессивным течением [1]. Актуальным вопросом остается поиск путей формирования резистентности к стандартному лечению (радиоiodтерапии, РИТ), что может быть обусловлено пониженной экспрессией и функциональной активностью основного белка-транспортера ¹³¹I – натрий-йодного симпортера [2]. По данным многочисленных исследований, основными молекулярно-генетическими составляющими дифференцированного РЩЖ являются мутации в генах *BRAF* (33–86 % случаев) [3], *RAS* (*NRAS*/*HRAS*/*KRAS*) (7–20 % случаев) [4], *RET*/*PTC* (6–14 % случаев) [5], *TERT* (10–20 % случаев) [6], а также *NTRK*-, *ALK*- и *BRAF*-реаранжировки (<1–5 % случаев) [7].

Влияние данных мутаций на прогноз выживаемости остается дискуссионным: считается, что при наличии 2 и более мутированных генов увеличивается вероятность агрессивного течения заболевания, при этом взаимосвязь сочетанной мутационной нагрузки и уровней экспрессии тиреоидспецифических белков и дифференцировки клетки более исследована и имеет прямую корреляцию [8].

Одним из факторов, затрудняющих молекулярную диагностику, является опухолевая гетерогенность, под которой понимают как наличие нескольких клонов с различными мутационными профилями внутри одного и того же опухолевого очага, так и различия в мутационных профилях первичной опухоли и ее метастазов [9].

Принято считать, что альтерации *RET*/*PTC*, *RAS* и *BRAF* являются взаимоисключающими, однако результаты ряда работ показали, что сочетания этих драйверных мутаций встречаются в 4–5 % случаев папиллярного РЩЖ. По данным молекулярно-генетического профилирования, у пациентов с папиллярным РЩЖ могут одновременно присутствовать несколько субклонов опухолевых клеток, содержащих разные мутации, например в генах *BRAF* (с мутацией V600E) и *RAS*, или реаранжировки *RET*/*PTC*. Более того, в пределах одного узла щитовидной железы (ЩЖ) иногда отмечается сосуществование нескольких клеточных популяций с разной экспрессией тиреоидспецифических белков, включая натрий-йодный симпортер [9]. Это частично объясняет, почему одни участки опухоли сохраняют способность к накоплению ¹³¹I, а другие – нет.

Мутационная нагрузка также может изменяться с течением времени: при длительном наблюдении и в процессе лечения происходят новые мутационные

события, которые усиливают агрессивность опухоли и повышают риск развития резистентности к радиоактивному йоду и таргетной терапии (ТТ) [10]. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты диагностики, связанные с особенностями подготовки проб, используемой методики, а также с объемом выделенной ткани, могут значительно влиять на стратегию лечения, своевременность правильно принятой лечебной тактики и качество жизни пациента. Назначение агностической ТТ может внести существенный вклад в прогноз общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Представляем клинический случай, демонстрирующий важность молекулярно-генетического исследования, а также особенности и подводные камни лабораторного тестирования опухолевого материала.

Клинический случай

Пациентка Ф., 48 лет, с 2000 г. наблюдалась по поводу узлового образования ЩЖ. За период наблюдения пункционная биопсия не выполнялась, данные о первичном размере узла отсутствуют. В 2016 г. пациентка отметила ухудшение общего самочувствия, появление дискомфорта в области шеи. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) шеи выявлены измененные лимфатические узлы (ЛУ) боковой клетчатки. Со слов пациентки, ранее была выполнена тонкоигольная пункционная биопсия узлового образования ЩЖ и боковых ЛУ, по данным которой установлен папиллярный РЩЖ, в смыве из иглы обнаружен тиреоглобулин (ТГ).

В январе 2016 г. выполнены тиреоидэктомия, центральная и боковая лимфаденэктомии справа. По результатам патоморфологического исследования установлен папиллярный РЩЖ с прорастанием за пределы капсулы, в окружающую жировую клетчатку, без врастания в мышечную ткань, в лимфатических сосудах обнаружены опухолевые эмболы, в 13 из 17 ЛУ бокового треугольника шеи — метастазы папиллярного РЩЖ. Проведено стадирование по международной классификации Tumor, Nodus and Metastasis 8-го издания, установлена стадия pT4aN1b. Интраоперационно определена стадия T4a: выявлено врастание опухоли в гортань, трахею и возвратный гортанный нерв. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в послеоперационном периоде обнаружены множественные мелкие очаговые образования в обоих легких, вероятно, вторичного генеза.

В июне 2016 г. проведен 1-й курс РЙТ активностью 5,5 ГБк. В ходе посттерапевтической скинтиграфии всего тела (СВТ) в области шеи справа, по центральной оси выявлено интенсивное накопление радиофармацевтического препарата (РФП). По данным однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ), зона накопления соответствует остаточной тиреоидной ткани, присутствуют множественные очаги в легких без накопления ¹³¹I.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки, выполненной в сентябре 2016 г., сохраняются множественные очаги в обоих легких диаметром до 16 мм в сегменте S10 и диаметром до 10 мм слева в сегменте S8. В средостении справа определяются ЛУ размером до 8 мм, бифуркационный ЛУ размером до 15 мм. Состояние расценено как структурный рецидив (появление метастазов в ЛУ). В сентябре 2016 г. выполнена селективная лимфаденэктомия шейных ЛУ. По данным послеоперационного патоморфологического исследования определены метастазы папиллярного РЩЖ.

Регулярное лабораторное наблюдение не проводили, однако по данным выписных эпископов уровень ТГ не соответствовал распространенности процесса. Стимулированный ТГ не превышал 10 нг/мл.

При проведении в ноябре 2016 г. 2-го курса РЙТ активностью 5 ГБк при уровне тиреотропного гормона (ТТГ) 53,6 мМЕ/л уровень ТГ был равен 5,16 нг/мл, что ставило под сомнение тиреоидное происхождение вторичных очагов в легких. В ходе посттерапевтической СВТ выявлены очаговая гиперфиксация ¹³¹I в позвонках Th 6–7 неспецифического характера, захват ¹³¹I в ложе ЩЖ, множественные очаги в легких без накопления ¹³¹I.

В ходе динамического наблюдения отмечался рост резидуальной опухоли, по данным УЗИ ложа ЩЖ, в связи с чем в феврале 2017 г. пациентке назначен 3-й курс РЙТ (активность ¹³¹I — 5 ГБк).

С учетом отсутствия положительной динамики и с целью рассмотрения возможности проведения ТТ выполнено исследование образцов первичной опухоли на наличие мутации в гене BRAF. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлена мутация p.V600E в 15-м экзоне этого гена.

В ходе дальнейшего наблюдения по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ), выявлена разнонаправленная динамика с увеличением метаболической активности ¹⁸F-ФДГ в очагах.

В марте 2022 г. обнаружено структурное прогрессирование заболевания (отрицательная динамика в виде роста резидуальной опухоли в ложе ЩЖ), в связи с чем в июне 2022 г. пациентке назначен 4-й курс РЙТ (активность ¹³¹I — 5 ГБк). На момент начала терапии уровень стимулированного ТГ был равен 120 нг/мл. При посттерапевтической СВТ захват ¹³¹I в ложе ЩЖ составил 2 %, в очагах в легких его накопления не обнаружено.

Несмотря на проведенное комбинированное лечение, отмечено прогрессирование заболевания (увеличение рецидивной опухоли и количества метастазов в легких по данным КТ от ноября 2022 г.), впервые установлена резистентность к РЙТ. Принято решение об инициации ТТ. С января по май 2023 г. пациентка получала терапию сорафенибом, который был отменен в связи с развитием непереносимой токсичности (ладонно-подошвенный

синдром II степени, диарея II степени, стоматит, артериальная гипертензия II степени, проявления ишемической болезни сердца, интенсивное выпадение волос и бровей). В ходе магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи от марта 2023 г. в проекции основания надгортанника выявлено образование с четкими, ровными контурами размером $25 \times 18 \times 10$ мм; просвет ротоглотки сужен на 90–100 %. Согласно полученным данным нельзя исключить стеноз, дефект передней стенки пищевода на протяжении 6 мм.

В июле–августе 2023 г. у пациентки появились одышка и стридор. В ходе дополнительного обследования выявлен критический стеноз гортани на фоне продолженного роста опухоли с развитием дыхательной недостаточности.

В августе 2023 г. пациентке наложена трахеостома с дальнейшей инициацией ТТ BRAF/MEK-ингибиторами (дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сут + траметиниб в дозе 2 мг в сут). В начале лечения отмечено повышение уровня ТГ со 130 до 1900 нг/мл на фоне супрессивной терапии левотироксином натрия — предположительно ответ опухоли на ТТ в виде редифференцировки, однако повторный курс РЙТ назначен не был. С ноября 2023 г. ТТ проводилась с перерывами из-за развития нежелательных явлений (астенический синдром III степени, сухость слизистых оболочек, снижение остроты зрения, головокружение, одышка) и в феврале 2024 г. была отменена.

На фоне терапии дабрафенибом и траметинибом отмечен продолженный рост опухоли на шее с инвазией в трахею и развитием стеноза гортани, в связи с чем в декабре 2023 г. выполнена ларингэктомия. По данным послеоперационного гистологического исследования резидуальной опухоли выявлен продолженный рост папиллярного рака в хрящах трахеи с формированием стеноза. В слизистых оболочках всех отделов гортани и трахеи, надгортаннике опухолевый рост не обнаружен. При молекулярно-генетическом исследовании в рецидивной опухоли мутация в гене BRAF не выявлена. Пациентка получила ТТ нерегулярно.

Согласно результатам ПЭТ/КТ с 18F -ФДГ от июня 2024 г. отмечены уменьшение размеров опухолевых очагов в легких и снижение их метаболической активности. Данных, свидетельствующих о местном рецидиве в ложе ЩЖ, не получено.

По данным видеоларингоскопии, проведенной в сентябре 2024 г., на медиальной стенке правого главного бронха выявлено очаговое изменение слизистой оболочки диаметром около 4–5 мм. Выполнена трансбронхиальная игольная аспирация под контролем эндобронхиального УЗИ — признаков опухолевого роста не отмечено, однако результат малоинформативен, рекомендована повторная биопсия.

По данным ПЭТ/КТ с 18F -ФДГ от октября 2024 г. выявлены многочисленные очаги в легких без изменения их размеров, повышение уровня метаболизма РФП в не-

которых очагах в сегменте S6 правого легкого размером 14×13 мм, стандартизированный показатель накопления (SUV) = 12,6 (ранее — в июне 2024 г. — SUV = 6; еще ранее — в марте 2022 г. — SUV = 5,67).

Пациентка обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. За время терапии BRAF/MEK-ингибиторами рентгенологически отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров и количества очагов в легких, снижения SUV по результатам ПЭТ/КТ с 18F -ФДГ. Согласно полученным данным, скорее всего, очаги в легких имели тиреоидное происхождение (уменьшение размера очагов в ходе ТТ, снижение SUV). Решено возобновить ТТ с высокодозной РЙТ. В отсутствие морфологической верификации целесообразна дифференциальная диагностика между другими различными BRAF-положительными солидными опухолями.

С сентября 2024 г. пациентка продолжила принимать дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сут + траметиниб в дозе 2 мг в сут. Отмечено повышение уровня ТГ до 1449 нг/мл (на фоне уровня стимулированного ТТГ — 46,78 мМЕ/л). В октябре 2024 г. проведена РЙТ (активность ^{131}I — 7 ГБк). Суммарная кумулятивная активность ^{131}I составила около 28 ГБк.

При посттерапевтической СВТ и ОФЭКТ/КТ в проекции шеи очагов патологического накопления РФП не выявлено, в проекции обоих легких отмечалась диффузно-очаговая гиперфиксация ^{131}I . В обоих легких визуализированы множественные очаги разных размеров (наибольший в сегменте S6 правого легкого — размером 13×15 мм), накапливающие РФП (включение в очаги составило 22 % от счета над всем телом). Наличие радиойод-положительных метастазов подтвердило тиреоидное происхождение очагов в легких (рис. 1, 2).

В конце октября 2024 г. ТТ была отменена в связи с выраженной слабостью и резким ухудшением самочувствия пациентки.

По данным лабораторной и рентгенологической (КТ) диагностики от июня 2025 г. удалось достичь стойкой стабилизации заболевания. На октябрь 2025 г. состояние пациентки стабильное, динамический контроль продолжается (проводится 1 раз в 6 мес).

Обсуждение

В качестве сторонней независимой экспертизы мы дополнительно исследовали опухолевый материал, полученный в ходе селективной лимфаденэктомии, выполненной в сентябре 2016 г., и ларингэктомии, проведенной в декабре 2023 г.

На 1-м этапе методом световой микроскопии в окрашенном гистологическом препарате, содержащем опухолевую ткань, определяли области с высоким процентом опухолевых клеток. Далее со стекол скальпелем снимали выбранные участки и помещали их в стерильную пробирку (опухолевая макродиссекция). Геномную

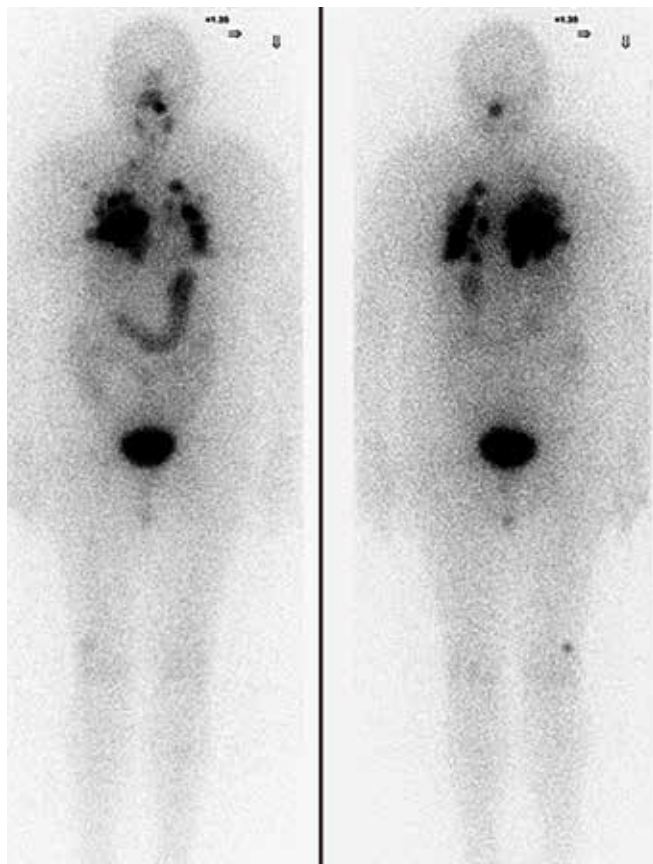


Рис. 1. Планарная посттерапевтическая сцинтиграфия, передняя и задняя проекции. Множественное накопление ^{131}I в опухолевых очагах легких

Fig. 1. Planar post-therapeutic scintigraphy, anterior and posterior projections. Multiple foci of ^{131}I accumulation in tumor lesions in the lungs

ДНК выделяли с помощью набора FFPE DNA Kit (AmoyDx®, Китай) согласно инструкции производителя, тотальную РНК – с использованием набора FFPE RNA Kit (AmoyDx®, Китай) согласно инструкции производителя. Оценку концентрации и качества нуклеиновых кислот проводили на флуориметре Qubit (Thermo Scientific, США).

Мутацию V600E в гене *BRAF* определяли с помощью набора Real-time-PCR-*BRAF*-V600E («Биолинк», Россия) в соответствии с инструкцией производителя; 50 нг суммарной ДНК амплифицировали в конечном объеме реакции 25 мкл. Анализ проводили на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) согласно инструкции производителя. Аналитическая чувствительность набора для выявления мутантных аллелей составила 1 %.

Мутацию в гене *PIK3CA* определяли с помощью набора Real-time-PCR-*PIK3CA*-5R («Биолинк», Россия), который позволяет выявить активирующие мутации E542K (с.1624G>A), E545K (с.1633G>A), H1047R (с.3140A>G) и H1047L (с.3140A>T); 40 нг суммарной

ДНК амплифицировали в конечном объеме реакции 25 мкл. Анализ проводили на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) в соответствии с инструкцией производителя. Аналитическая чувствительность набора для выявления мутантных аллелей составила 1 %.

Секвенирование нового поколения (NGS) проводили с помощью набора реагентов AmoyDx® HANDLE Classic NGS Panel на платформе Illumina NextSeq System (Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Определяли следующие маркеры: 1) последовательность экзонов (SNV, InDel) генов *AKT1*, *ALK*, *BRAF*, *CTNNB1*, *DDR2*, *DPYD*, *EGFR*, *ERBB2*, *ESR1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KEAP1*, *KIT*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MET*, *NFE2L2*, *NRAS*, *NRG1*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *POLE*, *PTEN*, *RBI*, *RET*, *ROS1*, *STK11*, *TP53*, *UGT1A1*; 2) изменение количества копий (CNV) генов *CDK4*, *ERBB2*, *MET*, *MYC*, *NKX2-1*; 3) перестройки (fusion) генов *ALK*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *NRG1*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *RET*, *ROS1*; 4) 55 микросателлитных локусов для определения микросателлитной нестабильности. Аналитическая чувствительность панели составила >99 % для вариантов с аллельной частотой >5 %.

По данным молекулярно-генетического исследования в 15-м экзоне гена *BRAF* выявлена соматическая активирующая, клинически значимая мутация BRAF: NM_004333.6:c.1799T>A:p.V600E во всех опухолевых образцах (первичной опухоли, метастазе ЛУ и рецидивной опухоли). Следует отметить, что частота вариантного аллеля (VAF) в метастазе и рецидивной опухоли была невысокой (12 и 6 % соответственно), однако, какова она была в первичном материале, неизвестно, поскольку первичный материал тестировался в 2016 г. в другой лаборатории и был недоступен для проверки. Наличие мутации V600E в 2 доступных материалах подтверждено 2 альтернативными методами – полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени и NGS. Примечательно, что ранее рецидивный материал тестировался еще в 2 лабораториях, где мутация V600E не была найдена. Можно предположить, что ложноотрицательный результат исследования обусловлен низкой представленностью мутации (6 % случаев), недостаточной чувствительностью применяемых методов и выраженной деградацией ДНК в материале.

Мутация в гене *BRAF* часто является олигоклональным событием [11] с гетерогенным распределением аллелей с мутацией в ткани ПРЩЖ. Так, результаты исследования А. Гуетта и соавт. демонстрируют, что в 66 % образцов ПРЩЖ с мутацией в гене *BRAF* VAF составила <25 %, что свидетельствует в пользу олигоклональности. У пациентов с высокой представленностью мутаций в этом гене наблюдается более выраженный ответ на терапию ингибиторами BRAF по сравнению

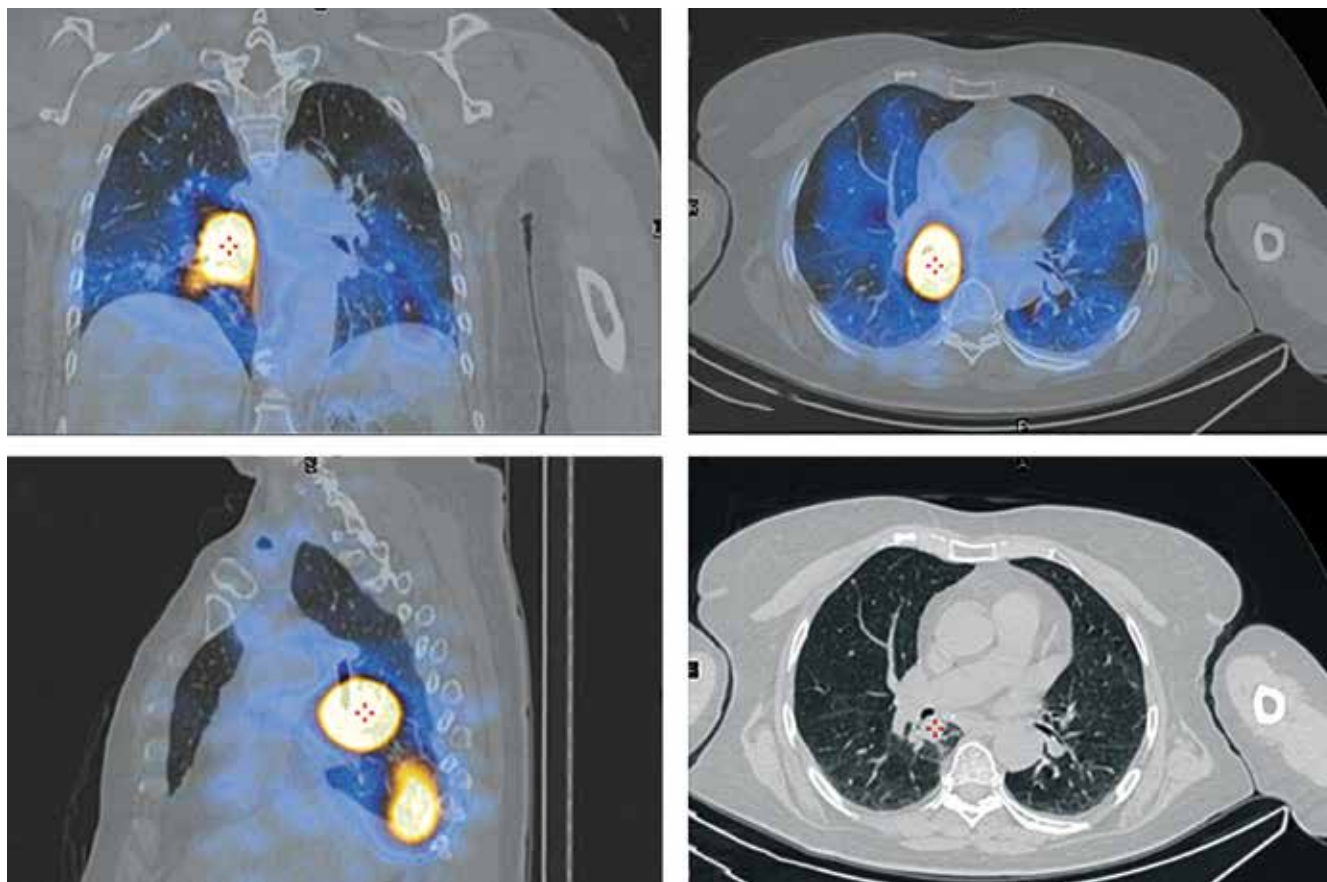


Рис. 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Радиойод-положительные метастатические очаги в легких, наибольший – в сегменте S6 правого легкого

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography/computed tomography. Radioiodine-positive metastatic lesions in the lungs, the largest in the S6 segment of the right lung

с пациентами с низкой представленностью таких мутаций [12], что убедительно показано для меланомы.

Опухолевая гетерогенность, возникающая в результате олигоклональности, вызывает разную чувствительность к терапии, что может проявляться в частичном ответе отдельных опухолевых очагов на лечение и резистентности к нему других очагов. К сожалению, в предсталвленном клиническом случае материал предполагаемых метастатических очагов в легких был недоступен для биопсии, гистологической верификации и генетического профилирования. Сравнение молекулярного профиля образцов первичной опухоли и метастазов в легких позволило бы объяснить разницу в ответе на лечение ингибиторами BRAF и MEK и, возможно, скорректировать схему терапии при выявлении дополнительных таргетов.

Для выявления других возможных драйверных молекулярных событий мы провели NGS 40 ключевых генов-мишеней ТТ солидных опухолей. В результате в рецидивном материале обнаружена активирующая мутация в гене *PIK3CA*: NM_006218.4: exon21: c.3140A>T.p.(His1047Leu) с аллельной представленностью 8 %.

При этом в метастатическом материале она отсутствовала. Других клинически значимых таргетных мишеней обнаружено не было.

Белок BRAF является членом семейства цитозольных сериновых/треонинных киназ RAF в сигнальном пути RAS-RAF-MEK-ERK (путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen activated protein kinase, MAPK)) [13]. Активация данного сигнального пути является одним из основных механизмов трансдукции пролиферативного сигнала от рецепторных тирозинкиназ (в том числе RET и NTRK1) [14]. Основной функцией BRAF является фосфорилирование и активация белков-мишеней MEK1 и MEK2 (MAPK/ERK kinase 1/2). Мутации в гене *BRAF* являются наиболее распространенными соматическими изменениями при ПРЩЖ (62 % случаев согласно данным Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA)) и на 95 % исключают другие драйверные события, такие как перестройки *RET* и *NTRK*.

Ген *PIK3CA* кодирует каталитическую субъединицу фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) – участника сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR. При папиллярном РЩЖ

частота мутаций в гене *PIK3CA* составляет 1–2 %, при анапластическом РЩЖ – до 25 % [15]. Описаны случаи, когда мутации в этом гене встречались одновременно с мутацией V600E в гене *BRAF*, что, вероятно, может менять биологические особенности опухоли путем активации сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR [16].

Для адекватного молекулярно-генетического исследования крайне важны преаналитические этапы, такие как соблюдение времени фиксации опухолевого материала, срок хранения парафинового блока и оценка количества опухолевых клеток в тестируемом материале. В случае недостаточной очистки материала при выделении опухолевой ДНК также возможно ингибирование полимеразы, что не позволяет провести анализ. На аналитическом этапе значимым фактором является выбор адекватного метода с достаточной чувствительностью детекции. Для поиска узкого спектра распространенных мутаций целесообразно применять ПЦР в реальном времени. NGS с использованием панелей, включающих десятки генов, проводят с целью выявления большого спектра мутаций. Примечательно, что оба метода позволяют количественно определять представленность мутаций, что важно при интерпретации результатов.

В представленном клиническом случае мы столкнулись со значительной деградацией ДНК в материале, вероятно, вызванной гиперфиксацией формалином. Деградация ДНК также возникает в парафиновых блоках старше 5 лет и наиболее выражена, если блоки хранятся более 10 лет. В подобных случаях высока вероятность искусственных замен С>Т и G>А и ложной мутационной нагрузки и/или микросателлитной нестабильности. Некоторые артефициальные варианты довольно трудно отличить от истинных мутаций. Поэтому постаналитический этап интерпретации данных NGS или ПЦР является очень важным для точного определения мутационного спектра. В случаях деградации ДНК и обнаружения в ней низкочастотных мутаций, представляющих собой замены С>Т, G>А, следует применять альтернативный метод выделения с удалением артефактов фиксации или метод, не основанный на амплификации (иммуногистохимическое исследование, флуоресцентную гибридизацию *in situ*), хотя это и приводит к увеличению сроков выполнения анализа.

В представленном клиническом случае особое внимание уделено тому, что в 2 лабораториях были получены ложноотрицательные результаты, показавшие отсутствие мутации в гене *BRAF* в рецидивной опухоли ложа ЩЖ, вероятно, связанные как с низкой мутационной представленностью, так и с выраженной деградацией ДНК. Субъективные ошибки могут возникать из-за нехватки опыта специалиста или его низкой квалификации, неправильной интерпретации результатов, выбора не очень чувствительного метода.

Основные причины ложноотрицательных результатов исследования – олигоклональность и гетерогенность опухолевого образца, недостаточное использование методов опухолевого обогащения (например, макродиссекции), а также влияние человеческого фактора на всех этапах: от подготовки образцов до интерпретации данных. Решение об инициации ТТ принимается на основании мутационного статуса и в случае получения ложных результатов может приводить к потере времени и выбору неверной тактики ведения пациента.

По данным зарубежных исследований [17], отсутствие *BRAF*-мутации в образцах метастазов может быть связано как с мультифокальностью первичной опухоли (как следствие – локус опухолевого очага с мутацией в гене *BRAF* мог оказаться слишком мал и не попасть в поле зрения), так и с развитием мутации *de novo*. В большинстве случаев мутационный профиль метастазов соответствовал статусу первичной опухоли. В исследовании А.Е. Walts и соавт. только в 5 % случаев получены дискордантные данные о наличии мутации V600E в гене *BRAF* [18].

Теоретически гетерогенность опухоли, несмотря на наличие *BRAF*-мутации в образцах, полученных в ходе селективной лимфаденэктомии и ларингэктомии, могла обусловить прогрессирование заболевания на фоне ТТ в дополнение к перерывам в комбинированной ТТ. Т. Wang и соавт. в ходе транскриптомного секвенирования РНК отдельных клеток РЩЖ выявили 42 сигнальных пути, несмотря на схожий мутационный профиль разных мультифокальных опухолей одного и того же пациента, что подчеркивает многокомпонентность и сложность биологической регуляции процессов метастазирования и устойчивости к РЙТ и ТТ [19].

Помимо сложностей молекулярно-генетической диагностики, также заслуживает внимания вопрос позднего установления радиойодрезистентности. Согласно рекомендациям Американской тиреологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA, 2025) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO, 2022) резистентность к РЙТ следует заподозрить уже при отсутствии накопления ¹³¹I в отдаленных очагах после 1 курса РЙТ [20, 21]. В представленном клиническом случае отсутствие накопления РФП в легочных метастазах на протяжении 4 курсов РЙТ может говорить о нерациональной тактике лечения, которая привела к позднему назначению ТТ. Более раннее использование BRAF/MEK-ингибиторов, возможно, позволило бы увеличить эффективность рецидивизирующей терапии [22].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики и лечения радиойодрезистентного дифференцированного РЩЖ, особенно

при длительном течении заболевания, множестве этапов комбинированной терапии и наличии опухолевой гетерогенности. Несмотря на подтвержденную мутацию *BRAF*^{V600E} в первичной опухоли, в рецидивных очагах она ошибочно не была выявлена, и лишь дополнительное исследование, проведенное в референсной лаборатории с использованием альтернативных методов, позволило обнаружить ее и в образце рецидивной опухоли. Это демонстрирует сложность определения мутационного профиля опухоли и указывает на необходимость повторной верификации генетического статуса при прогрессировании заболевания и в случае дискордантных клинических данных, что важно в ситуациях, когда выбор терапии напрямую зависит от результатов молекулярно-генетического анализа, особенно в период активного развития агностической ТТ.

Представленный клинический случай показывает необходимость стандартизации подходов к молеку-

лярной диагностике, повторной верификации мутационного статуса при прогрессировании заболевания, а также соблюдения принятых в международных и российских клинических рекомендациях критериев радиоодрезистентности. При высокой гетерогенности опухоли комплексный междисциплинарный подход, включающий молекулярно-генетическую экспертизу, морфологическую верификацию и учет клинической динамики, становится обязательным элементом персонализированной тактики ведения больных дифференцированным РЩЖ, характеризующимся агрессивным течением. Ранняя и обоснованная инициация ТТ, особенно при наличии прогностически значимых мутаций, позволяет не только добиться лучшего структурного ответа на лечение, но и создать условия для редифференцировки и повторного проведения РИТ в потенциально эффективном режиме.

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

1. Liu J., Liu Y., Lin Y., Liang J. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(3):215–25. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.3.215
2. Morari E.C., Marcello M.A., Guilhen A.C. et al. Use of sodium iodide symporter expression in differentiated thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(2):247–54. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04032.x
3. Cong R., Ouyang H., Zhou D. et al. *BRAF*V600E mutation in thyroid carcinoma: a large-scale study in Han Chinese population. *World J Surg Onc* 2024;22:259. DOI: 10.1186/s12957-024-03539-7
4. Staubitz J.L., Müller C., Heymans A. et al. Approach to risk stratification for papillary thyroid carcinoma based on molecular profiling: institutional analysis. *BJS Open* 2023;7(3):zrad029. DOI: 10.1093/bjsopen/zrad029
5. Alzahrani A.S. Clinical use of molecular data in thyroid nodules and cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(11):2759–71. DOI: 10.1210/clinem/dgad282
6. Censi S., Cavedon E., Bertazza L. et al. Frequency and significance of Ras, tert promoter, and braf mutations in cytologically indeterminate thyroid nodules: a monocentric case series at a tertiary-level endocrinology unit. *Front. Endocrinol* 2017;8:273. DOI: 10.3389/fendo.2017.00273
7. Podolski A., Castellucci E., Halmos B. Precision medicine: *BRAF* mutations in thyroid cancer. *Precis Cancer Med* 2019;2:29.
8. Oh J.M., Ahn B.C. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics* 2021;11(13):6251–77. DOI: 10.7150/thno.57689
9. Zheng G., Chen S., Ma W. et al. Spatial and single-cell transcriptomics unraveled spatial evolution of papillary thyroid cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2025;12(2):e2404491. DOI: 10.1002/adv.202404491
10. Ieni A., Vita R., Pizzimenti C. et al. Intratumoral heterogeneity in differentiated thyroid tumors: an intriguing reappraisal in the era of personalized medicine. *J Pers Med* 2021;11(5):333. DOI: 10.3390/jpm11050333
11. Guerra A., Sapio M.R., Marotta V. et al. The primary occurrence of *BRAF*(V600E) is a rare clonal event in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):517–24. DOI: 10.1210/jc.2011-0618
12. Hélias-Rodzewicz Z., Funck-Brentano E., Baudoux L. et al. Variations of *BRAF* mutant allele percentage in melanomas. *BMC Cancer* 2015;15:497. DOI: 10.1186/s12885-015-1515-3
13. Malumbres M., Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003;3(6):459–65. DOI: 10.1038/nrc1097
14. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T. et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev* 2001;22(2):153–83. DOI: 10.1210/edrv.22.2.0428
15. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(3):184–99. DOI: 10.1038/nrc3431
16. 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
17. Shifrin A.L., Fischer M., Paul T. et al. Mutational analysis of metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma in adult and pediatric patients. *Surgery* 2017;161(1):176–87. DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.002
18. Wälts A.E., Pao A., Sacks W., Bose S. *BRAF* genetic heterogeneity in papillary thyroid carcinoma and its metastasis. *Hum Pathol* 2014;45(5):935–41. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.12.005
19. Wang T., Shi J., Li L. et al. Single-cell transcriptome analysis reveals inter-tumor heterogeneity in bilateral papillary thyroid carcinoma. *Front Immunol* 2022;13:840811. DOI: 10.3389/fimmu.2022.840811
20. Ringel M.D., Sosa J.A., Baloch Z. et al. 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2025;35(8):841–985. DOI: 10.1177/10507256251363120
21. 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
22. Rothenberg S.M., McFadden D.G., Palmer E.L. et al. Redifferentiation of iodine-refractory *BRAF*V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1028–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915

Вклад авторов

М.В. Рейнберг: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, сбор и анализ клинических данных;
К.Ю. Слащук: стационарное и амбулаторное наблюдение за пациенткой, формирование плана лечения, обзор литературы по теме статьи, редактирование, научное консультирование;
Т.В. Кекеева: обзор публикаций по теме статьи, участие в написании текста статьи, проведение молекулярно-генетического анализа, редактирование;
Р.А. Пешков: участие в проведении молекулярно-генетического анализа, редактирование;
С.С. Серженко: проведение радионуклидной диагностики, подготовка иллюстративного материала, редактирование;
М.В. Дегтярев: проведение радионуклидной диагностики, подготовка иллюстративного материала, редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

M.V. Reinberg: review of publications on the topic of the article, article writing, collection and analysis of clinical data;
K.Yu. Slashchuk: inpatient and outpatient patient care, formation of a treatment plan, literature review on the topic of the article, editing, scientific consulting;
T.V. Kekeeva: review of publications on the topic of the article, participation in article writing, conducting molecular genetic analysis, editing;
R.A. Peshkov: participation in conducting molecular genetic analysis, editing;
S.S. Serzhenko: conducting radionuclide diagnostics, preparation of illustrative material, editing;
M.V. Degtyarev: conducting radionuclide diagnostics, preparation of illustrative material, editing, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Рейнберг / M.V. Reinberg: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>
К.Ю. Слащук / K.Yu. Slashchuk: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>
Т.В. Кекеева / T.V. Kekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6759-2598>
Р.А. Пешков / R.A. Peshkov: <https://orcid.org/0000-0002-0606-3307>
С.С. Серженко / S.S. Serzhenko: <https://orcid.org/0000-0003-2326-1396>
М.В. Дегтярев / M.V. Degtyarev: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний в детской и взрослой возрастных группах» (регистрационный номер Единой государственной информационной системы учета результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ 123021000041-6).

Funding. The work was performed within the framework of the state assignment “Pharmacosafety research of theranostic radiopharmaceutical drugs using hybrid molecular imaging in the diagnosis and treatment of endocrine and oncological diseases in children and adults” (registration number of the Unified State Information System for Recording the Results of Research, Development and Technological Work 123021000041-6).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed an informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 25.09.2025. **Принята к публикации:** 30.10.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 25.09.2025. **Accepted for publication:** 30.10.2025. **Published online:** 18.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-125-138>

Возможности комбинированной иммунотаргетной терапии в лечении платинорезистентного рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи

А.М. Мудунов^{1,2}, М.Б. Пак³, А.М. Хабазова³¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;³Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 116152 Москва, Севастопольский пр-кт, 66**Контакты:** Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи остается глобальной проблемой онкологии. Эта патология и занимает 7-е место по распространенности в мире. По данным глобального канцер-регистра Cancer Statistics 2024, ежегодно регистрируют более 900 тыс. новых случаев этого заболевания и около 450 тыс. смертей, связанных с ним, что подчеркивает высокую агрессивность опухоли и трудности в лечении. Несмотря на достижения в диагностике злокачественных опухолей, по-прежнему более чем у 80 % больных по всему миру плоскоклеточный рак головы и шеи выявляют на III–IV стадии, что связано с неспецифическими симптомами заболевания на I–II стадии. Традиционные методы лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия) нередко позволяют добиться полного излечения пациентов с заболеванием ранних стадий. Однако в большинстве случаев при рецидивах опухоли эффективность таких подходов ограничена и их применение сопряжено со значительными побочными эффектами. С учетом высокой частоты прогрессирования рецидивирующего платинорезистентного плоскоклеточного рака головы и шеи на фоне стандартных схем противоопухолевой терапии сохраняется необходимость в поиске новых, более эффективных подходов к лечению данной патологии.

В статье представлен собственный клинический опыт успешного лечения пациентов с рецидивирующим платинорезистентным плоскоклеточным раком головы и шеи с использованием комбинированной иммунотаргетной терапией цетуксимабом и анти-PD-1-ингибитором (PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1).

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, иммунотерапия, таргетная терапия, комбинированная иммунотаргетная терапия, эпидермальный фактор роста, рецептор эпидермального фактора роста

Для цитирования: Мудунов А.М., Пак М.Б., Хабазова А.М. Возможности комбинированной иммунотаргетной терапии в лечении платинорезистентного рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):125–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-125-138>

Combined immunotargeted therapy as an effective treatment of platinum-resistant recurrent/metastatic squamous cell head and neck cancer

A.M. Mudunov^{1,2}, M.B. Pak³, A.M. Khabazova³¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;²Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;³Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, 116152 Moscow, Russia**Contacts:** Maksim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

Treatment of head and neck squamous cell carcinoma remains a global oncological problem. This pathology is the 7th most common oncological disease in the world. According to the Cancer Statistics 2024 global registry, more than 900,000 new cases of this disease and approximately 450,000 associated deaths are registered annually which highlights tumor aggressiveness and treatment difficulty. Despite the successes in diagnosis of malignant tumors, in more than 80 % of patients head and neck squamous cell carcinoma is diagnosed at stages III–IV because of non-specific disease symptoms at stages I–II. Traditional treatment methods (surgical intervention, radiotherapy, and chemotherapy) often allow to achieve complete recovery in patients with early-stage disease. However, in the majority of tumor recurrences, efficacy of these approaches is limited, and their use is associated with significant adverse events. Considering the high rate of progression of recurrence platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma after standard antitumor regimens, the search for new, more effective approaches to treatment remain necessary.

The article presents our own clinical experience of successful treatment of patients with recurrent platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma using combination immunotherapy and targeted therapy with cetuximab and anti-PD-1 inhibitor (PD-1 – programmed cell death receptor 1).

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, immunotherapy, targeted therapy, combination immunotherapy and targeted therapy, epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor

For citation: Mudunov A.M., Pak M.B., Khabazova A.M. Combined immunotargeted therapy as an effective treatment of platinum-resistant recurrent/metastatic squamous cell head and neck cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):125–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-125-138>

Введение

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) остается сложной проблемой современной онкологии. Эта патология занимает 7-е место по распространенности в мире. По данным глобального канцер-регистра Cancer Statistics 2024, ежегодно в мире регистрируется более 900 тыс. новых случаев ПРГШ и около 450 тыс. смертей, связанных с ним, что подчеркивает высокую агрессивность опухоли и трудности в лечении [1]. Смертность на 1-м году жизни после установления диагноза ПРГШ по-прежнему остается высокой и составляет 40–50 %. В основном это связано с диагностикой заболевания на поздних стадиях (III–IV стадиях), высокой частотой развития локорегионарных рецидивов (до 50 % случаев) и отдаленных метастазов (10–15 % случаев), что демонстрирует необходимость использования принципиально новых подходов в лечении, особенно платинорезистентных форм рака головы и шеи [2–5].

Платинорезистентность – одна из главных проблем в лечении ПРГШ. У более 60 % пациентов прогрессирование заболевания отмечается в срок менее 6 мес после терапии с включением препаратов платины. Результаты исследования, посвященного анализу результатов лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ, которым планировалось проведение иммунотерапии, показали, что у большинства больных (61,5 % случаев) наблюдалась непереносимость препаратов платины, или платинорезистентность [6].

В ходе исследования, проведенного в 2020 г., с помощью новой методики в режиме реального времени *in vitro* у 252 пациентов изучалась приобретенная резистентность циркулирующих опухолевых клеток ПРГШ (C-TACs) к основным противоопухолевым агентам, используемым в лечении этого вида рака (препараты

платины, таксаны и антиметаболиты). Было обнаружено, что в 40 % случаев больные с впервые выявленным ПРГШ (ранее не леченным) уже изначально имели резистентность к любому из исследуемых химиотерапевтических агентов: в 44 % случаев – к препаратам платины (цисплатину и карбоплатину), в 37,7 % – к таксанам (наклитаксел и доцетаксел), в 41 % – к антиметаболитам (5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин). Это означает, что более чем у 4 из 10 пациентов имелась первичная резистентность к данным препаратам. В том же исследовании показано, что среди больных, ранее получавших первичное лечение, устойчивость к предварительно использованным препаратам платины встречалась уже в 90,5 % случаев. Полученные данные демонстрируют, что практически у всех пациентов, в лечении которых ранее использовали препараты платины, достаточно быстро развивается резистентность [7].

На этом фоне таргетная терапия, направленная на ключевые молекулярные драйверы онкогенеза, открыла новую эру в лечении прогрессирующего ПРГШ. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), прежде всего цетуксимаб, стали первыми таргетными агентами, способствующими повышению общей выживаемости (ОВ) в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) при местно-распространенном и в комбинации с химиотерапией (ХТ) при рецидивирующем/метастатическом опухолевых процессах, особенно в случаях, когда нет возможности применять препараты платины [8]. Механизм действия цетуксимаба, основанный на блокировании пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей, а также на индукции антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), заложил основу для биологического подхода в лечении ПРГШ.

В 2008 г. были опубликованы результаты рандомизированного, многоцентрового открытого исследования III фазы, в котором впервые продемонстрировано повышение выживаемости без прогрессирования на 70 % в группе прогрессирующего ПРГШ (выше на 2,3 мес) при использовании режима EXTREME [9]. Добавление цетуксимаба к стандартной платиносодержащей схеме ХТ (PF) также значительно улучшило показатели ОВ (больше почти на 3 мес) – таким образом был достигнут значительный прогресс в лечении заболевания с неблагоприятным прогнозом. Режим EXTREME был признан мировым стандартом лечения в 1-й линии при рецидивирующем/метастатическом ПРГШ, что проложило путь для дальнейших исследований в этом направлении.

В 2021 г. J. Guigay и соавт. опубликовали результаты исследования II фазы, посвященного анализу эффективности модифицированной схемы с включением цетуксимаба в комбинации с ТРЕх (цетуксимаб, цисплатин/карбоплатин, доцетаксел), которая явилась альтернативой более токсичному режиму EXTREME. Модифицированная схема ТРЕх продемонстрировала ОВ, сопоставимую с ОВ при использовании режима EXTREME: медиана ОВ составила ~14,5 и ~10–13 мес соответственно. Частота ответов на терапию также была схожей с режимом EXTREME – ~40–45 %. Однако главным преимуществом схемы ТРЕх стала большая безопасность: наблюдалось значительно меньше тяжелых (III–IV степени) нежелательных явлений (НЯ), чем при применении режима EXTREME. Отмечалось меньше случаев тяжелых нейтропении, мукозитов, тромбоцитопении, а также стоматитов и инфекций, реже возникала необходимость в установке центрального венозного катетера, поскольку при использовании режима ТРЕх не требуется непрерывная инфузия 5-фторурацила [10]. Таким образом, новая схема стала менее токсичным стандартом лечения пациентов с прогрессирующим ПРГШ.

Последнее десятилетие ознаменовано настоящей революцией, связанной с внедрением иммуноонкологических препаратов – ингибиторов иммунных контрольных точек (чек-пойнт-ингибиторов анти-PD-1) (PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели). Пембролизумаб и ниволумаб кардинально изменили стандарты лечения рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ [11].

Результаты клинических исследований KEYNOTE-048 и KEYNOTE-040 изменили стандарты лечения рецидивирующего/метастатического ПРГШ [12, 13]. В ходе рандомизированного открытого исследования III фазы KEYNOTE-048 сравнивали 3 схемы лечения: пембролизумаб в монотерапии, пембролизумаб + ХТ (карбоплатин/цисплатин + 5-фторурацил), стандартную терапию EXTREME. При использовании пембролизумаба в монотерапии медиана ОВ составила 14,9 мес, при применении стандартной схемы EXTREME –

10,7 мес; при этом частота развития НЯ III–V степени тяжести была существенно ниже в группе иммунотерапии: 55 % против 83 %. Сравнение эффективности пембролизумаба + ХТ и стандартной схемы EXTREME также показало значимое улучшение показателей ОВ (13 мес против 10,7 мес), профиль безопасности в обеих группах был сопоставим. Однако в последующем было показано, что больные с TPS <1 не получили преимущества от использования пембролизумаба в сравнении с цетуксимабсодержащими схемами. И применение иммуноонкологических схем ограничено в инструкции PDL-экспрессией.

Также в 2019 г. были представлены результаты исследования III фазы KEYNOTE-040, посвященного оценке эффективности пембролизумаба в монорежиме в качестве препарата 2-й линии терапии рецидивирующего/метастатического ПРГШ при прогрессировании заболевания после лечения препаратами платины. Наблюдалась тенденция к повышению ОВ в группе пембролизумаба по сравнению со стандартной терапией (метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб) (медиана ОВ 8,4 мес против 6,9 мес). Пембролизумаб продемонстрировал значительно лучший профиль безопасности (НЯ III–V степени тяжести в группе пембролизумаба составила 13 % против 36 % в контрольной группе). Несмотря на формальное отсутствие статистически значимых различий по первичной точке, результаты исследования подтвердили клинически значимую эффективность пембролизумаба во 2-й линии терапии и его более благоприятный профиль токсичности, особенно у пациентов с высоким значением CPS (combined positive score; количество окрашенных PD-L1 клеток по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100).

Результаты исследований KEYNOTE-048 и KEYNOTE-040 показали, что иммунотерапия с применением пембролизумаба является высокоэффективным методом лечения рецидивирующего/метастатического ПРГШ, в связи с чем этот препарат стал стандартом 1-й линии терапии для большинства пациентов с данной патологией (пембролизумаб как монотерапия в группе гиперэкспрессии PD-L1 (CPS >20), в комбинации с химиотерапией (PF) в общей популяции опухолей экспрессирующих PD-L1 (CPS >1) был изменен: стали использовать анти-PD-1-ингибитор пембролизумаб как в монотерапии в группе гиперэкспрессии лиганда PD-1 (PD-L1) (CPS >20), так и в комбинации с ХТ (PF) при опухолях, экспрессирующих PD-L1 (CPS ≥1).

Несмотря на вышесказанное, примерно у 85 % пациентов с рецидивирующим ПРГШ наблюдается дальнейшее прогрессирование заболевания после применения стандартных схем лечения с включением иммунной или таргетной терапии. Таким образом, продолжается поиск новых подходов в лечении данной патологии.

В 2021 г. С.Н. Chung и соавт. представили результаты клинического исследования II фазы эффективности комбинации ниволумаб в дозе 240 мг/м² + цетуксимаб в дозе 500 мг/м². В этом исследовании проанализированы данные 45 пациентов, общий ответ на лечение в группе платиночувствительных опухолей составил 37 %, а в группе платинорезистентных – 22,2 % (табл. 1) [14].

Также в 2021 г. А.С. Sacco и соавт. опубликовали результаты другого открытого многоуровневого нерандомизированного многоцентрового исследования II фазы эффективности схемы пембролизумаб + цетуксимаб у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ, в котором приняли участие 33 пациента. Частота объективного ответа в этом исследовании составила 45 %, медиана длительности ответа – 13,1 мес (см. табл. 1) [15].

Результаты исследования Х. Tian и соавт., посвященного анализу эффективности различных комбинаций иммунных препаратов с таргетными препаратами, продемонстрировали, что именно комбинация классических анти-PD-1-ингибиторов (пембролизумаба и ниволумаба) с цетуксимабом обеспечивает самые высокие «исторические» показатели медианы ОВ (18,4–20,2 мес), в том числе в группе платинорезистентного ПРГШ (медиана ОВ – 11,4 мес) (см. табл. 1) [16].

Таким образом, в настоящее время методы терапии ПРГШ совершенствуются – от унифицированных схем к сложной, многоуровневой персонализации, предполагающей учет как классических прогностических факторов (статуса вируса папилломы человека, экспрессии PD-L1, статуса по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)), так и более специфических показателей (общей иммунной сигнатуры и генетического профиля пациента).

В этой статье мы представляем клинические случаи успешного лечения пациентов с рецидивирующим, в том числе платинорезистентным, ПРГШ с использованием комбинированной иммунотаргетной терапии цетуксимабом и анти-PD-1-ингибиторами.

Клинический случай 1

Пациентка А., 77 лет, в декабре 2020 г. обратилась в клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на болезненное новообразование в области нижней челюсти слева. Из анамнеза известно, что по поводу рака слизистой оболочки полости рта Т3N0M0, III степени по месту жительства больной проведено комплексное лечение в объеме 2 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме PF, 1 курса ЛТ в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр. С июля 2017 г. по сентябрь 2019 г. выполнены неоднократные хирургические вмешательства по поводу местных рецидивов.

В октябре 2019 г. в ходе контрольного обследования по месту жительства диагностирована опухоль слизи-

стой оболочки альвеолярного края нижней челюсти слева. По данным патоморфологического исследования выявлен плоскоклеточный рак. В декабре 2020 г. пациентка обратилась в клинический госпиталь «Лапино», где диагностирован рецидив в полости рта с двусторонним поражением лимфатических узлов (ЛУ) шеи.

Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЛУ шеи на контралатеральной стороне справа. По данным цитологического исследования выявлен метастаз плоскоклеточного ороговевающего рака с полным замещением лимфоидной ткани. Также выполнен пересмотр готовых гистологических препаратов и диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак.

В декабре 2020 г. проведено хирургическое лечение в объеме операции Крайла слева, фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи справа, краевой резекции нижней челюсти, резекции тканей дна полости рта слева, атипичной резекции языка слева, резекции мягких тканей левой щеки с пластикой дефекта правым мышечно-слизистым щечным лоскутом.

Через 6 мес, в июне 2021 г., отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде появления локального рецидива в области левой щеки. С учетом предшествующей химиолучевой терапии, проведенной в 2017 г., возраста пациентки (77 лет), оценки по шкале ECOG 1 балл, частого рецидивирования опухоли диагностирован платинорезистентный ПРГШ.

В июне 2021 г. проведен онкологический консилиум. С учетом клинического диагноза, стадии и распространенности заболевания, гистологического типа опухоли и ранее проведенного лечения рекомендована лекарственная противоопухолевая терапия I-й линии по схеме: ниволумаб в дозе 480 мг внутривенно 1 раз в 28 дней с контрольной компьютерной томографией (КТ) через 3 мес. Следует отметить, что в 2021 г. определение экспрессии PD-L1 в опухоли не являлось стандартом при назначении иммунотерапии, в связи с чем данных о PD-L1-статусе нет, хотя это представляло бы большой клинический интерес.

Пациентке проведены 3 курса иммунотерапии. В августе 2021 г. выполнена контрольная позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (рис. 1). Отмечена выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров рецидивной опухоли в полости рта (рис. 2).

Клинический случай обсужден на междисциплинарном консилиуме. Принято решение о добавлении цетуксимаба к текущей терапии ниволумабом. В сентябре 2021 г. начата 2-я линия терапии по схеме ниволумаб в дозе 480 мг внутривенно 1 раз в 28 дней + цетуксимаб в дозе 500 мг/м² 1 раз в 14 дней. Проведены 3 курса комбинированной иммунотаргетной терапии.

В декабре 2021 г. (через 3 мес от начала терапии) клинически выявлена стабилизация опухолевого процесса (рис. 3). Проведены еще 3 курса терапии по вышеуказанной схеме. В марте 2022 г. (через 6 мес от начала лечения)

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных оценке эффективности иммунотаргетной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) [16]**Table 1.** Results of studies on the efficacy of immunotherapy and targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [16]

Клиническое испытание Trial	Фаза Phase	Вмешательство Interventions	Клиническая база Setting	Результаты Results
NCT03691714	II	Цетуксимаб + дурвалумаб Cetuximab + durvalumab	R/M	ЧОО – 27 % ORR – 27 %
NCT03494322	II	Цетуксимаб + авелумаб Cetuximab + avelumab	R/M	ЧОО – 50 %; ЧКЗ – 90 % ORR – 50 %; DCR – 90 %
NCT03082534	II	Цетуксимаб + пембролизумаб Cetuximab + pembrolizumab	R/M	ЧОО – 45 %; ЧКЗ – 61 %; ОВ – 18,4 мес; медиана ВБП – 6,5 мес ORR – 45 %; DCR – 61 %; OS – 18.4 months; PFS median – 6.5 months
NCT03695510	II	Афатиниб + пембролизумаб Afatinib + pembrolizumab	R/M	ЧОО – 41 %; ЧКЗ – 66 %; медиана – ОВ 8,9 мес; медиана ВБП – 4,1 мес ORR – 41 %; DCR – 66 %; OS median – 8.9 months; PFS median – 4.1 months
NCT03370276	II	Цетуксимаб + ниволумаб Cetuximab + nivolumab	R/M	Платинорефрактерная группа: ЧОО – 22 %; ЧКЗ – 67 %; медиана ОВ – 11,4 мес; платиночувствительная группа: ЧОО – 37 %; ЧКЗ – 63 %; медиана ОВ – 20,2 мес Platinum refractory group: ORR – 22 %; DCR – 67 %; OS median – 11.4 months; platinum sensitive group: ORR – 37 %; DCR – 63 %; OS median – 20.2 months
NCT04856631	Ib	Цетуксимаб + торипалимаб Cetuximab + toripalimab	R/M	ЧОО – 50 %; ЧКЗ – 100 % ORR – 50 %; DCR – 100 %
NCT02938273	Ib	Авелумаб + цетуксимаб + ЛТ Avelumab + cetuximab + RT	LA	У 40 % пациентов через 10 мес (медиана срока) после ЛТ был зарегистрирован рецидив 40 % patients had a recurrence after a median of 10 months following RT
NCT01935921	Ib	Ипилимумаб + цетуксимаб + ЛТ Ipilimumab + cetuximab + RT	LA	3-летняя ВБП – 61 %; 3-летняя ОВ – 71 % 3-year PFS – 61 %; 3-year OS – 71 %
NCT02764593	I	Ниволумаб + цетуксимаб + ЛТ Nivolumab + cetuximab + RT	LA	Дозолимитирующая токсичность – 10 % Dose-limiting toxicity – 10 %
NCT03498378	I	Цетуксимаб + авелумаб + палбоциклиб Cetuximab + avelumab + palbociclib	R/M	ЧОО – 42 %; медиана ВБП – 6,5 мес ORR – 42 %; PFS median – 6.5 months
NCT02643550	I/II	Монализумаб + цетуксимаб Monalizumab + cetuximab	R/M	Когорта 1 (≤ 2 линий терапии рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ): ЧОО – 27,5 %; когорта 2 (≤ 2 линий терапии рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ, ранее не проводилась терапия анти-PD-(L)1-ингибиторами контрольных точек) ЧОО – 20 % Cohort 1: ORR – 27.5 %; cohort 2: ORR – 20 % Cohort 1 (≤ 2 therapy lines for recurrent and/or metastatic HNSCC): ORR – 27.5 %; cohort 2 (≤ 2 therapy lines for recurrent and/or metastatic HNSCC, no previous therapy with anti-PD-(L)1 checkpoint inhibitors): ORR – 20 %
NCT01836029	Ib	Мотолимод + цетуксимаб Motolimod + cetuximab	R/M	ЧОО – 15 %; ЧКЗ – 54 % ORR – 15 %; DCR – 54 %

Примечание. Цветом обозначены анализируемые в статье исследования. ЧОО – частота объективного ответа; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЧКЗ – частота контроля над заболеванием; ЛТ – лучевая терапия, НЯ – нежелательные явления; LA – местно-распространенный процесс; R – рецидивирующий рак; M – метастатический рак; PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 – лиганд PD-1.

Note. The studies analyzed in the article are highlighted in color. ORR – objective response rate; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; DCR – disease control rate; RT – radiotherapy, AE – adverse events; LA – locally advanced process; R – recurrent cancer; M – metastatic cancer; PD-1 – programmed cell death receptor 1; PD-L1 – PD-1 ligand.

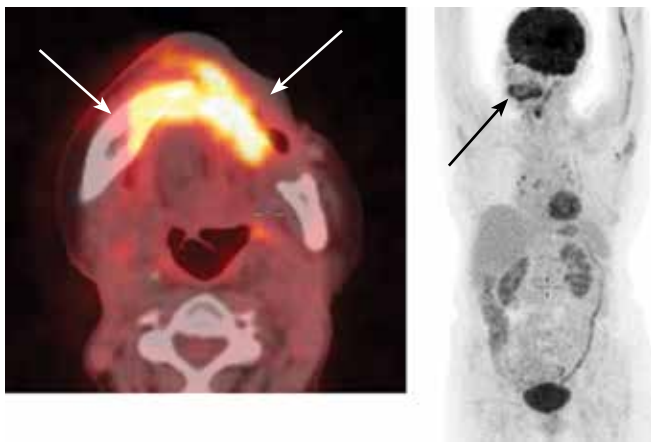


Рис. 1. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой от августа 2021 г. Локальный рецидив на фоне проводимой иммунотерапии. Стрелками указана рецидивная опухоль в полости рта

Fig. 1. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose dated August 2021. Local recurrence during immunotherapy. Arrows show a recurrent tumor in the oral cavity



Рис. 3. Внешний вид пациентки А. через 3 мес после начала иммунотаргетной терапии (декабрь 2021 г.). Стабилизация заболевания на фоне проводимого лечения

Fig. 3. Appearance of female patient A. 3 months after the start of targeted therapy with immunotherapy (December of 2021). Disease stabilization during treatment



Рис. 2. Внешний вид пациентки А. через 3 мес от начала иммунотерапии (сентябрь 2021 г.). Выраженное прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения

Fig. 2. Appearance of female patient A. 3 months after the start of immunotherapy (September of 2021). Marked disease progression during treatment



Рис. 4. Внешний вид пациентки А. через 6 мес после начала иммунотаргетной терапии (март 2022 г.). Частичный ответ на лечение

Fig. 4. Appearance of female patient A. 6 months after the start of targeted therapy with immunotherapy (March of 2022). Complete response to treatment

отмечен частичный ответ на терапию (рис. 4). В апреле 2022 г. в связи с непереносимой токсичностью цетуксимаба (кожная токсичность III степени тяжести по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0)) этот препарат был отменен, продолжена монотерапия ниволумабом. К апрелю 2022 г. (через 7 мес от начала терапии) зарегистрирована полная клиническая регрессия опухоли (рис. 5). Далее продолжена монотерапия ниволумабом, которая проводилась до мая 2024 г. (2 года и 8 мес).

По данным контрольной ПЭТ/КТ от августа 2024 г. рецидив не выявлен. Сохраняется полная ПЭТ-ремиссия

(рис. 6), в связи с чем лечение прекращено. Пациентка находится под динамическим наблюдением. Последний контакт с ней был в декабре 2025 г. — признаков прогрессирования заболевания через 4 года и 6 мес после начала терапии не обнаружено.

Клинический случай 2

Пациент Ч., 45 лет, в марте 2023 г. обратился к врачу по месту жительства с жалобами на опухолевое образование в области дна полости рта. Из анамнеза известно, что впервые он консультировался с врачом в октябре 2019 г., когда появилась язва под языком.



Рис. 5. Внешний вид пациентки А. через 7 мес от начала иммунотаргетной терапии (апрель 2022 г.). Полный клинический ответ на лечение

Fig. 5. Appearance of female patient A. 7 months after the start of targeted therapy with immunotherapy (April of 2022). Complete clinical response to treatment

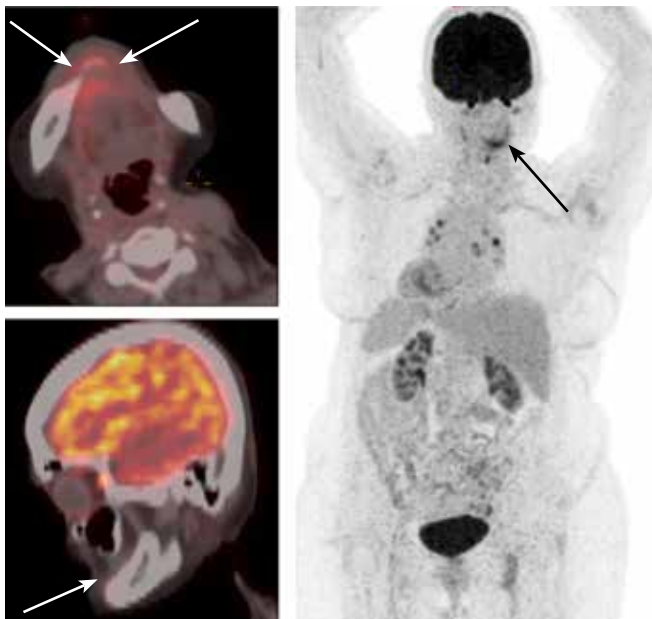


Рис. 6. Контрольная позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией от августа 2024 г. Сохраняется полная ПЭТ-ремиссия. Стрелками указаны области, в которых ранее определялась рецидивная опухоль

Fig. 6. Control positron emission tomography (PET)/computed tomography dated August of 2024. Complete PET remission persists. Arrows show areas where the tumor was previously

Консервативное лечение, назначенное стоматологом, эффекта не дало.

В декабре 2019 г. пациент получил консультацию челюстно-лицевого хирурга Мордовской республиканской центральной клинической больницы (г. Саранск). Выявлена опухоль слизистой оболочки дна полости рта, выполнена биопсия. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак со слабо выраженным ороговеением G₂. Диагностирован

рак слизистой оболочки полости рта T3N2M0, IV стадии. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина проведено комплексное лечение: 3 курса неоадьювантной ПХТ по схеме DCF. В апреле 2020 г. выполнено расширенно-комбинированное хирургическое вмешательство. По данным гистологического исследования послеоперационного материала установлены плоскоклеточный ороговевающий рак, метастазы в ЛУ шеи с обеих сторон.

В июле-августе 2020 г. проведен курс адьювантной ЛТ (РОД – 2 Гр, СОД – 66 Гр). В сентябре 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде рецидива метастазов на шее справа, околоушной области справа, подмышечных ЛУ, поражения мягких тканей яремной области, передней грудной стенки. Выполнена ТАБ ЛУ. По данным цитологического исследования от сентября 2020 г. установлен плоскоклеточный рак.

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина проведен онкологический консилиум. Рекомендована лекарственная противоопухолевая терапия 1-й линии по схеме: паклитаксел в дозе 200 мг/м² в 1-й день + карбоплатин (площадь под кривой (AUC) 5) в 1-й день + пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед. С сентября 2020 г. по январь 2021 г. проведены 6 курсов иммунохимиотерапии по вышеописанной схеме. Через 2 мес, в ноябре 2020 г., выполнена промежуточная ПЭТ/КТ (baseline) – выявлена отрицательная динамика (увеличение размеров ЛУ и повышение метаболизма в них) (рис. 7). Продолжена терапия по вышеописанной схеме. Всего проведено 6 курсов иммунохимиотерапии. В ходе контрольной ПЭТ/КТ от января 2021 г. (через 4 мес от начала терапии) выявлена выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров и количества метастатических опухолевых очагов (рис. 8).

В январе 2021 г. пациент обратился в клинический госпиталь «Лапино». Принято решение о проведении лекарственной терапии 2-й линии по схеме: пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно 1 раз в 42 дня + цетуксимаб в дозе 500 мг/м² внутривенно 1 раз в 14 дней. С февраля 2021 г. по сентябрь 2021 г. выполнены 6 курсов иммуно-терапии пембролизумабом и 18 курсов иммуно-терапии цетуксимабом.

Пациент переносил лечение удовлетворительно – отмечалась кожная токсичность II степени тяжести по СТСАЕ 5.0. По данным контрольной ПЭТ/КТ от сентября 2021 г. (через 8 мес от начала терапии) отмечена полная ПЭТ-ремиссия (рис. 9). Пациент продолжил терапию по вышеуказанной схеме. В сентябре 2022 г. (через 20 мес от начала терапии) по данным контрольной ПЭТ/КТ отмечены ПЭТ-ремиссия в отношении целевых очагов и появление увеличенных метаболически активных подмышечных ЛУ справа размером 29 × 8 мм (максимальный стандартизированный уровень захвата (SUV_{max}) = 9,53). С учетом смешанной динамики

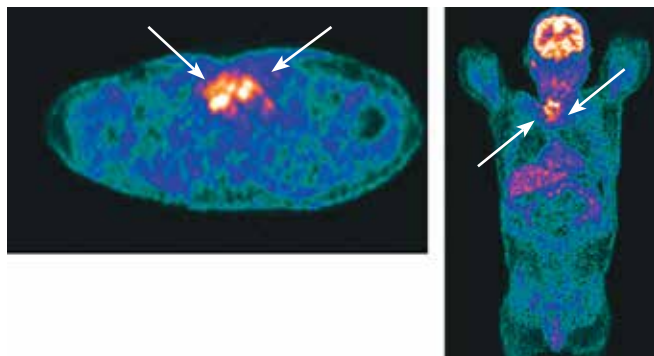


Рис. 7. Промежуточная позитронная эмиссионная томография от ноября 2020 г. (через 2 мес от начала терапии). Отрицательная динамика — увеличение размеров и повышение метаболизма лимфатических узлов верхнего средостения. Стрелками указано увеличение размеров нижних яремных лимфатических узлов справа, с повышением метаболизма в них, а также мягких тканях яремной области и передней грудной стенке

Fig. 7. Interim positron emission tomography dated November 2020 (2 months after the start of therapy). Negative dynamics: increase in size and metabolism of the lymph nodes. Arrows show an increase in the size of the lower jugular lymph nodes on the right, with an increase in metabolism in them, as well as in the soft tissues of the jugular region and the anterior chest wall

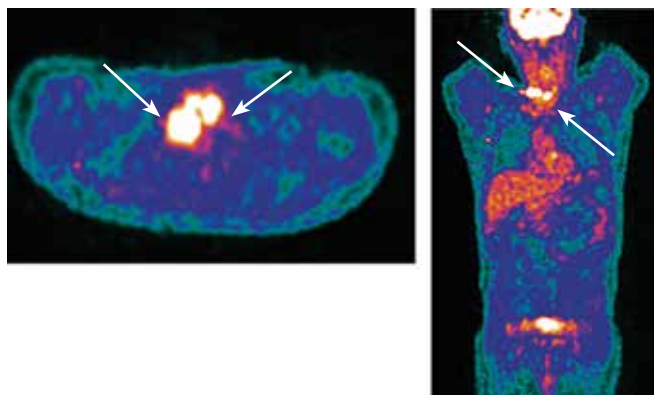


Рис. 8. Контрольная позитронная эмиссионная томография от января 2021 г. (через 4 мес от начала терапии). Отрицательная динамика — увеличение размеров и повышение метаболизма таргетных лимфатических узлов. Стрелками указано увеличение размеров и количества метастатических опухолевых очагов, с повышением их метаболической активности

Fig. 8. Control positron emission tomography dated January 2021 (4 months since the start of therapy). Negative dynamics is an increase in the size and metabolism of targeted lymph nodes. Arrows show an increase in the size and number of metastatic tumor foci, with an increase in their metabolic activity

противоопухолевого ответа решено продолжить иммунотаргетную терапию.

В марте 2023 г. (через 26 мес от начала терапии) по данным контрольного ПЭТ/КТ выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров и метаболической активности ЛУ правой подмышечной области (размер 43×10 мм; $SUV_{max} = 14,25$). С учетом нарастания метаболической активности правых подмышечных ЛУ и отсутствия отрицательной динамики по другим таргетным очагам принято решение о выполнении биопсии

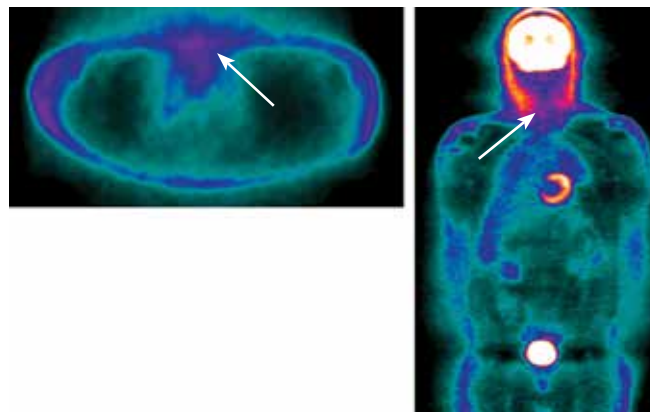


Рис. 9. Контрольная позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) от сентября 2021 г. (через 9 мес от начала терапии). Полный клинический ответ на фоне лечения. Зафиксирована полная ПЭТ-ремиссия. Стрелками указаны зоны, где ранее определялся опухолевый процесс

Fig. 9. Control positron emission tomography (PET) dated September of 2021 (9 months since the start of therapy). Complete clinical response during treatment. A complete PET remission was recorded. Arrows show the areas where the tumor process was previously detected

подмышечных ЛУ. Гистологическое заключение: метастазы плоскоклеточной карциномы в ЛУ подмышечной клетчатки. По данным иммуногистохимического исследования от мая 2023 г. выявлено, что опухоль PD-L1-положительная ($CPS > 20$) (доля экспрессирующих PD-L1 жизнеспособных опухолевых клеток (tumor proportion score, (TPS)) = 40, $CPS = 60$).

С учетом повышенной экспрессии PD-L1 в опухоли решено продолжить комбинированную иммунотаргетную терапию. Такое лечение пациент получал на протяжении следующих 4 лет. Всего проведено 33 курса иммунотерапии и 98 курсов таргетной терапии. В ходе контрольной ПЭТ/КТ от февраля 2025 г. отрицательная динамика не выявлена, сохраняется полная ПЭТ-ремиссия (рис. 10). Продолжена терапия по вышеуказанной схеме.

В июне 2025 г. по месту жительства проведен онкологический консилиум, принято решение об отмене иммунотаргетной терапии в связи с наличием продолжительной ремиссии (4 года и 4 мес от начала терапии). В октябре 2025 г. (через 4 мес от начала лечения) пациент умер по причине, не связанной с прогрессированием онкологического процесса.

Клинический случай 3

Пациентка Ф., 47 лет, в мае 2022 г. обратилась к врачу по месту жительства с жалобами на распирание в проекции гайморовой пазухи слева. Выполнена ТАБ левой верхнечелюстной пазухи, цитологически — плоскоклеточный рак. По данным КТ лицевого скелета и шеи с контрастным усилением от мая 2022 г. выявлена опухоль левой верхнечелюстной пазухи с прорастанием в глазницу. Установлен диагноз «рак левой верхнечелюстной пазухи T3N0M0, III стадия». В июле 2022 г. по месту жительства проведено нерадикальное хирургическое лечение в объеме

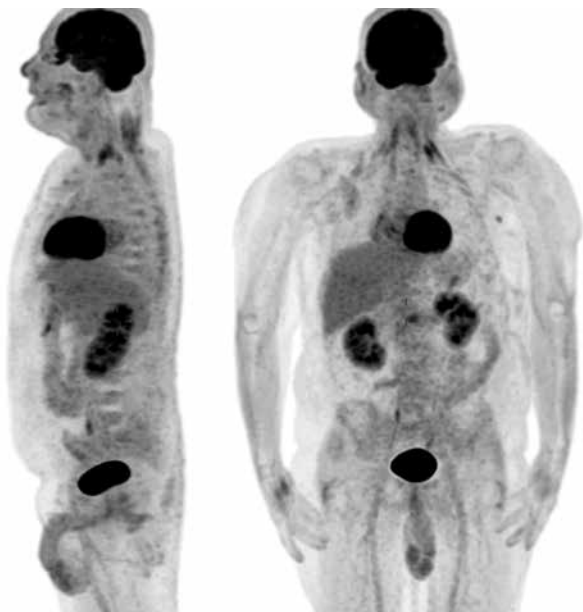


Рис. 10. Контрольная позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) от февраля 2025 г. (через 4 года от начала терапии). Сохраняется полная ПЭТ-ремиссия

Fig. 10. Control positron emission tomography (PET) dated February 2025 (4 years since the start of therapy). Complete PET-remission persists

резекции левой верхней челюсти с одномоментной реконструкцией реvascularизованным костно-мышечным малоберцовым аутотрансплантатом. По данным послеоперационного патоморфологического исследования — веретенноклеточный плоскоклеточный рак.

С августа 2022 г. по сентябрь 2022 г. проведена ЛТ на ложе удаленной опухоли верхней челюсти слева (РОД — 2 Гр, СОД — 60 Гр). После ее окончания развились постлучевой некроз перемещенного трансплантата

и остеомиелит. В декабре 2022 г. проведено saniрующее хирургическое вмешательство. В феврале 2023 г. по данным КТ выявлен местный рецидив. С февраля 2023 г. по июнь 2023 г. по месту жительства проведены 6 курсов химиотаргетной терапии по схеме ТРЕх: доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день внутривенно, цикл 21 день + цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день внутривенно, цикл 21 день + цетуксимаб в дозе 250 мг/м² внутривенно еженедельно (нагрузочная доза — 400 мг/м²).

По критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) выявлена отрицательная динамика. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) лицевого скелета с контрастным усилением от июля 2023 г. визуализированы обширный послеоперационный дефект в левой щечно-глазничной области, зона патологического сигнала в лицевой области слева (вовлекает крылонебную, подвисочную ямки, жевательный аппарат, боковое окологлоточное и околоушное пространства, ретробульбарную клетчатку), без четких грани, неоднородной структуры, с активным гетерогенным накоплением контрастного препарата, приблизительными поперечными размерами 80 × 37 мм. В динамике отмечаются уменьшение участка патологического накопления контрастного препарата, дифференцировка анатомических структур затруднена, ретробульбарная клетчатка слева — с признаками отека. Также выявлен обширный дефект нижней стенки левой верхнечелюстной пазухи, в динамике — увеличение его размеров до 67 × 40 × 57 мм (ранее — 43 × 40 × 52 мм). Левая ветвь нижней челюсти вовлечена в патологический процесс, подкожно-жировая клетчатка на этом уровне инфильтрирована. С июля 2023 г. по август 2023 г. по месту жительства проведены 2 курса иммунотерапии по схеме DC + пембролизумаб 200 мг внутривенно, цикл



Рис. 11. Внешний вид пациента Ч., февраль 2025 г. (4 года от начала терапии). Без признаков прогрессирования

Fig. 11. Appearance of patient Ch., February of 2025 (4 years from the start of therapy). No signs of progression

21 день. На этом фоне по данным КТ отмечен слабовыраженный эффект (рис. 12).

В сентябре 2023 г. пациентка обратилась в клинический госпиталь «Лапино». Проведен онкологический консилиум. С учетом слабовыраженного эффекта на фоне предшествующего лечения рекомендована модификация схемы лечения: пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно 1 раз в 42 дня + цетуксимаб в дозе 500 мг/м² внутривенно 1 раз в 14 дней. С сентября 2023 г. по февраль 2024 г. проведены 3 курса иммунотерапии и 8 курсов таргетной терапии (через 4 мес от начала лечения).

В ходе контрольной ПЭТ/КТ от февраля 2024 г. выявлена выраженная регрессия опухолевого процесса в виде резкого снижения метаболической активности в тканях по периферии послеоперационного дефекта (рис. 13). С учетом значительного противоопухолевого эффекта решено продолжить иммунотаргетную терапию. До августа 2024 г. проведены 7 курсов иммунотерапии и 22 курса таргетной терапии (через 11 мес от начала терапии). С учетом сохраняющейся клинической ремиссии на фоне лечения и наличия обширного послеоперационного дефекта средней зоны лица принято решение о проведении реконструктивной операции. В августе 2024 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме реконструкции верхней челюсти, скуло-орбитального комплекса слева с использованием торакодорзального аутотрансплантата на микрососудистых анастомозах с установкой имплантата (рис. 14, 15).

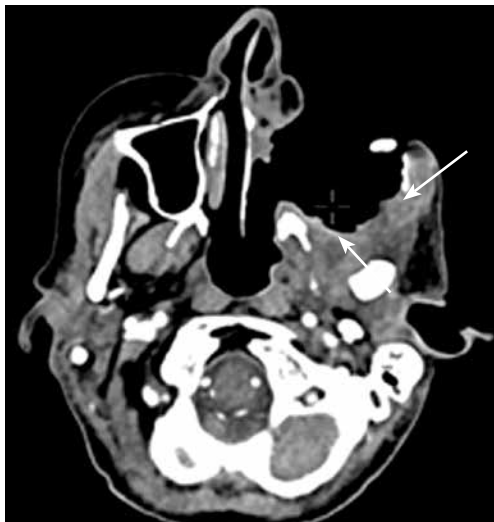


Рис. 12. Компьютерная томография лицевого скелета от августа 2023 г. В левой щечно-глазничной области определяется обширный послеоперационный дефект с инфильтративными изменениями тканей по периферии, отмечен слабовыраженный противоопухолевый эффект на фоне проводимой иммунохимиотерапии (указано стрелками)

Fig. 12. Computed tomography of the facial skeleton dated August 2023. In the left buccal-orbital area, large postoperative defect with infiltrative tissue changes on the periphery is visualized, weak antitumor effect of immunotherapy (arrows)

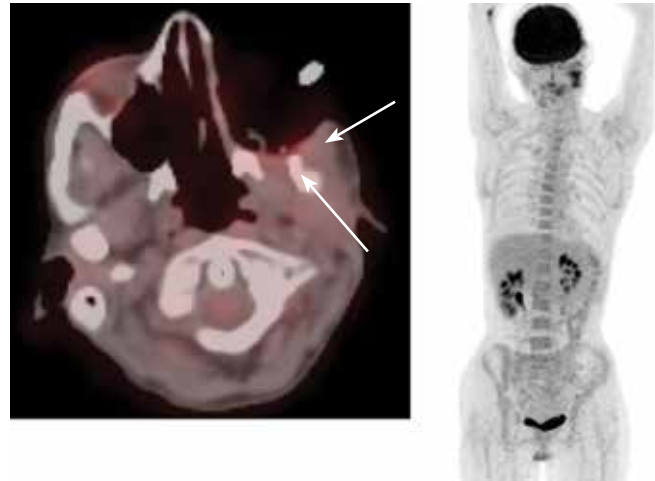


Рис. 13. Промежуточная позитронная эмиссионная томография от февраля 2024 г. Выявлена выраженная регрессия опухоли

Fig. 13. Interim positron emission tomography dated February 2024. Marked tumor regression



Рис. 14. Реконструктивный этап с пластикой дефекта левой щечно-глазничной области лоскутом с использованием торакодорзального аутотрансплантата

Fig. 14. Reconstructive stage with plasty of the defect of the left buccal-orbital region with a flap using a thoracodorsal autograft

В послеоперационном периоде продолжена противоопухолевая терапия по схеме цетуксимаб + пембролизумаб. Всего проведено 10 курсов иммунотерапии и 30 курсов таргетной терапии. По данным контрольной ПЭТ/КТ от декабря 2024 г. (через 15 мес от начала лечения) выявлена полная ПЭТ-ремиссия (рис. 16). Пациентка продолжает получать комбинированную иммунотаргетную терапию. Последний контакт с пациенткой был в феврале 2026 г. — признаков прогрессирования заболевания через 2 года и 5 мес после начала терапии не отмечено.

Клинический случай 4

Пациент X., 57 лет, обратился к врачу по месту жительства с жалобами на опухоль в правой половине



Рис. 15. Внешний вид пациентки Ф. через 1 год после проведенного реконструктивного этапа

Fig. 15. Appearance of patient F. 1 year after the reconstruction stage

языка. Из анамнеза известно, что в октябре 2023 г. больному выполнено хирургическое вмешательство в объеме гемирезекции языка с фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи справа по поводу рака языка T2N0M0, II стадии. По данным гистологического исследования послеоперационного материала выявлен ороговевающий плоскоклеточный рак языка G₃.

В ноябре 2023 г. по месту жительства проведены 2 курса адьювантной ПХТ по схеме: наб-паклитаксел + карбоплатин. После 2 курсов ПХТ развились гематологическая токсичность II–III степени тяжести (лейко-, нейтро-, лимфоцитопения) и гепатологическая токсичность II степени (повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) (по СТСАЕ 5.0). С декабря 2023 г. по февраль 2024 г. на фоне еженедельного введения цисплатина проведена одновременная химиолучевая терапия (РОД – 2 Гр, СОД – 50 Гр).

Пациент находился под динамическим наблюдением. В мае 2024 г. у больного появились боль в области ранее проведенной операции, отечность правой половины шеи и нижней челюсти, ухудшение голоса и выраженное затруднение глотания. По данным контрольной ПЭТ/КТ от июня 2024 г. в правой половине резецированного языка выявлена опухоль размером до 84 × 57 мм (ранее – 62 × 54 мм), высотой до 53 мм (ранее – до 98 мм), распространяющаяся на язычную миндалину, дно полости рта справа ($SUV_{max} = 26,8$; ранее – $SUV_{max} = 29,2$), с деструкцией подъязычной кости (рис. 17). На консилиуме по месту жительства принято решение о проведении иммунохимо-терапии.

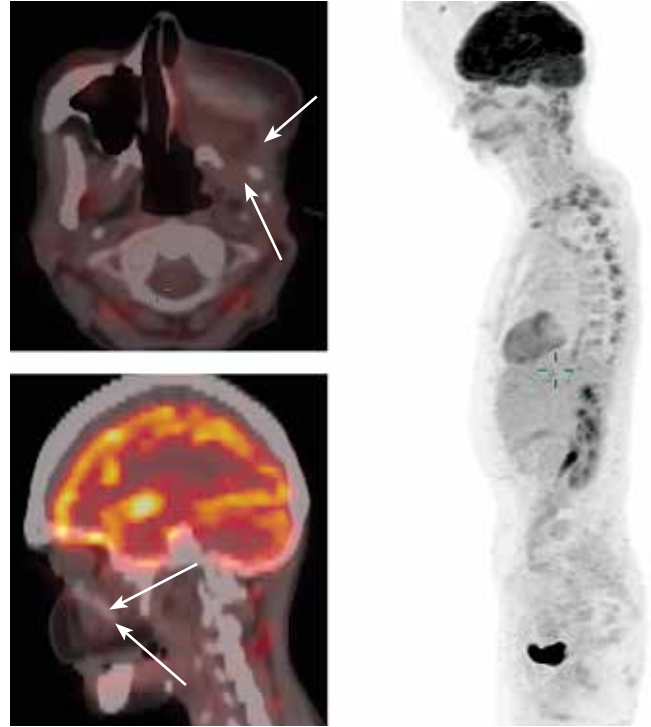


Рис. 16. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) от декабря 2024 г. (через 15 месяцев от начала лечения). Полная ПЭТ-ремиссия. Стрелками указаны послеоперационная рана и локализации рецидивного опухолевого процесса

Рис. 16. Positron emission tomography (PET) dated December 2024 (15 months since the start of treatment). Complete PET-remission. Arrows show the postoperative wound and the location of the recurrent tumor process

С июня по август 2024 г. проводилась иммунохимо-терапия по схеме: ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 14 дней + паклитаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 7 дней + карбоплатин (AUC 2) внутривенно капельно 1 раз в 7 дней. Всего проведено 5 курсов ниволумаба и 10 еженедельных введений паклитаксела и карбоплатина (3 мес терапии). За время лечения отмечалась гематологическая токсичность II–III степени тяжести (панцитопения) (СТСАЕ 5.0), в связи с чем выполнена стимуляция гемопоэза, дважды проведены инфузии плазмы и эритроцитарной массы – без осложнений. Химиотерапевтический компонент схемы отменен в связи с развитием приступа острого холецистита в конце августа 2024 г. Пациент продолжил получать иммуно-терапию в монорежиме (проведен 1 курс).

По данным контрольной МРТ лицевого скелета с контрастным усилением от сентября 2024 г. в правой половине языка определено объемное образование неправильной формы, местами без четких контуров, размером 64 × 50 × 62 мм, прорастающее в корень языка, подчелюстную слюнную железу и мягкие ткани подчелюстной области справа (рис. 18). Левая половина языка и надгортанник частично смещены влево. Выявлена стабилизация опухолевого процесса. Крылонебная ямка

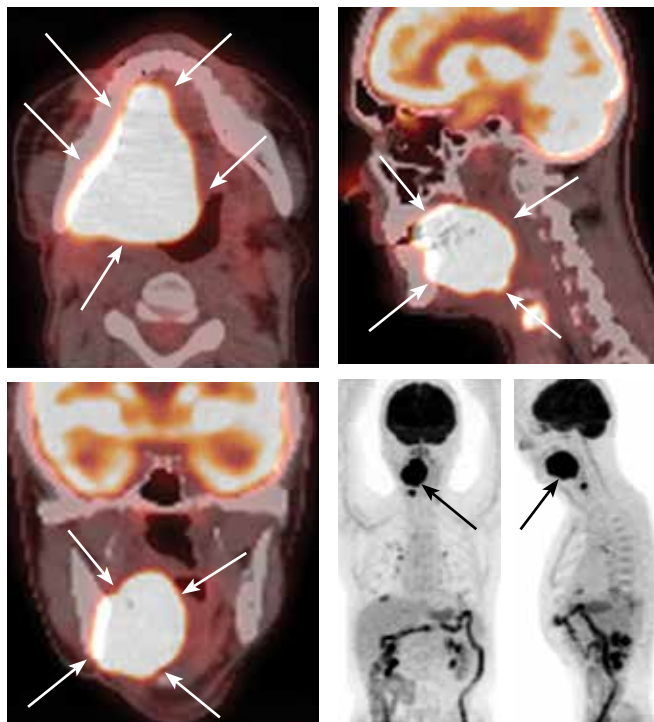


Рис. 17. Позитронная эмиссионная томография от июня 2024 г. Массивная рецидивная опухоль языка справа размером $84 \times 57 \times 53$ мм с распространением на окружающие структуры (указана стрелками)

Fig. 17. Positron emission tomography dated January 2024. Massive recurrent tumor on the right, size $84 \times 57 \times 53$ mm with growth into the surrounding structures (arrows)

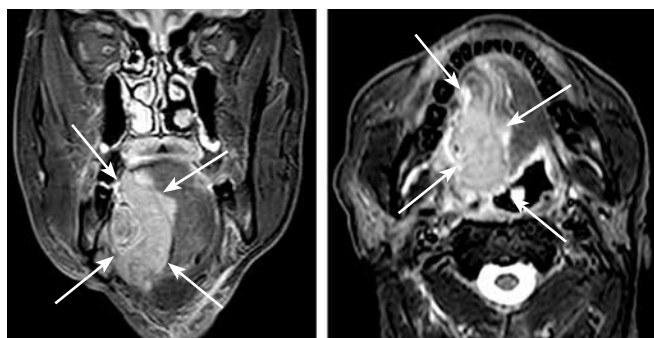


Рис. 18. Магнитно-резонансная томография лицевого скелета от сентября 2024 г. (baseline; через 3 мес от начала иммунохимиотерапии). Опухоль правой половины языка размерами $64 \times 50 \times 62$ мм с распространением на окружающие структуры, стабилизация опухолевого процесса

Fig. 18. Magnetic resonance tomography of the facial skeleton dated September of 2024 (baseline; 3 months since the start of immunotherapy). Tumor of the right half of the tongue, size $64 \times 50 \times 62$ mm with growth into the surrounding structures, tumor stabilization

справа и стенки гортаноглотки инфильтрированы. Принято решение о продолжении иммунотерапии в монорежиме.

В октябре 2024 г. проведено вскрытие абсцесса мягких тканей правой подчелюстной области с эвакуацией гноя и продуктов распада опухоли (70–80 мл), выявлена

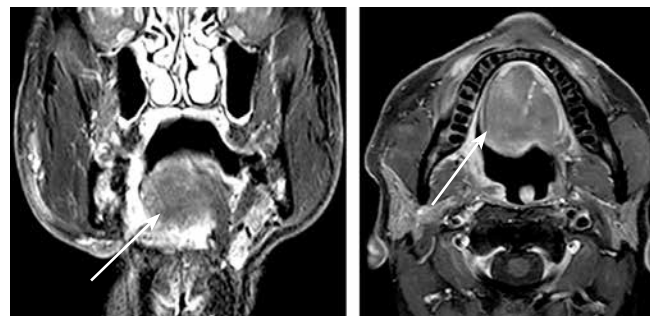


Рис. 19. Магнитно-резонансная томография лицевого скелета от июня 2025 г. (через 7 мес от начала иммунотаргетной терапии). Рубцовые изменения в области языка справа, полная клиническая регрессия опухоли. Стрелками указаны зоны, где ранее была опухоль

Fig. 19. Magnetic resonance tomography of the facial skeleton dated June 2025 (7 months since the start of immunotherapy). Scarring in the tongue area on the right, complete clinical regression of the tumor. Arrows show areas where the tumor was previously

оростомы, проведена санация полости рта. Установлен назогастральный зонд.

В ноябре 2024 г. после проведения 3 курсов иммунотерапии в монорежиме отмечено ухудшение клинической симптоматики в виде нарастания отека тканей в полости рта, болевого синдрома и увеличения размеров оростомы в подчелюстной области. Пациент получил консультацию д.м.н., профессора РАН А.М. Мудунова. Клиническая ситуация расценена как прогрессирование опухолевого процесса. Рекомендована модификация схемы лечения: к текущей иммунотерапии ниволумабом добавлен цетуксимаб.

В декабре 2024 г. начато комбинированное лечение по схеме: ниволумаб в дозе 480 мг внутривенно 1 раз в 28 дней + цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в 1-й день, далее – в дозе 250 мг/м² внутривенно еженедельно.

После проведения 6 курсов комбинированной иммунотаргетной терапии отмечено выраженное улучшение клинической симптоматики в виде полного регресса болевого синдрома, спонтанного закрытия оростомы, полной клинической регрессии опухолевого очага в полости рта, нормализации питания.

По данным контрольной МРТ лицевого скелета с контрастным усилением от июня 2025 г. (через 7 мес от начала терапии) в полости рта справа, вероятно исходя из культуры языка, выявлен неправильной формы участок патологической интенсивности, с нечеткими, неровными контурами, максимальным размером $18 \times 12 \times 18$ мм – рубцовая ткань (полный клинический патоморфоз) (рис. 19). В настоящее время (через 14 мес от начала иммунотаргетной терапии) пациент продолжает лечение по вышеуказанной схеме, признаков прогрессирования заболевания не отмечено.

Заключение

Прогрессирование ПРГШ после использования стандартных линий лекарственной терапии представляет

серьезную проблему в связи с наличием крайне агрессивного опухолевого процесса, нередко сочетающегося с приобретенной платинорезистентностью. Современные режимы иммунотерапии, являясь высокоэффективной опцией лечения рецидивирующего ПРГШ, часто обладают ограниченным противоопухолевым эффектом из-за выраженной иммунорезистентности, развившейся после предшествующих линий лекарственной терапии. Поиск более оптимальных схем лечения, способных преодолеть иммунорезистентность, в случаях исчерпания возможностей стандартных линий терапии является крайне актуальной задачей.

В последнее время стали накапливаться данные об эффективности комбинированной иммунотаргетной терапии с использованием классических анти-PD-1-ингибиторов (пембролизумаба и ниволумаба) с цетуксимабом, которые демонстрируют самые высокие показатели медианы ОВ (18,4–20,2 мес) у пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПРГШ, в том числе в группе платинорефрактерного ПРГШ (медиана ОВ – 11,4 мес).

Представленная серия клинических случаев рецидивирующего, рефрактерного к стандартным линиям лекарственной терапии ПРГШ, демонстрирует возможность высокоэффективного лечения данной патологии с использованием комбинации ингибиторов иммунных

контрольных точек (анти-PD-1) с цетуксимабом, в том числе после неудачного применения как моноиммунотерапии, так и иммунохимиотерапии. Дополнительным преимуществом указанного подхода является возможность достижения выраженного эффекта у возрастных пациентов, в том числе с высоким ECOG-статусом. Кроме того, мы продемонстрировали возможность полной хирургической реабилитации пациентов после достижения ПЭТ-ремиссии в срок до 1 года от начала иммунотаргетной терапии. Также следует отметить, что в первом клиническом случае удалось отменить иммунотаргетную терапию при достижении полной ПЭТ-ремиссии спустя 2 года и 8 мес от начала лечения. Последний клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинированной иммунотаргетной терапии у пациентов с агрессивными формами рецидивирующего платинорефрактерного ПРГШ.

Нами представлена выборка исключительно успешных исходов лечения ПРГШ после применения комбинированной иммунотаргетной терапии у пациентов с рецидивирующим, рефрактерным к стандартным линиям лекарственной терапии ПРГШ, что, конечно, не отражает всю сложность проблемы лечения этого заболевания и требует накопления дополнительного клинического опыта с целью оценки отдаленных онкологических результатов при использовании данного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63.
2. Какурина, Г.В. Кондакова И.В., Чойнзоннов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи. *Вопросы онкологии* 2012;58(1):26–32. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choizonov E.L. Prognosis for the metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Voprosy onkologii = Voprosy Onkologii* 2012;58(1):26–32. (In Russ.).
3. Bernier J., Cooper J.S., Pajak T.F. et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27(10):843–50. DOI: 10.1002/hed.20279
4. Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
5. Leon X., Quer M., Orus C. et al. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 2000;22(7):680–6. DOI: 10.1002/1097-0347(200010)22:7<680::aid-hed7>3.0.co;2-j
6. Al Maqrashi Z., Bradbury M., Chan S.W.S. et al. Prognostic factors in advanced incurable HNSCC patients on palliative-intent immunotherapy-based regimen. *Future Sci OA* 2025;11(1):2552067. DOI: 10.1080/20565623.2025.2552067
7. Akolkar D., Patil D., Crook T. et al. Circulating tumor associated cells in head and neck cancers are resistance educated per previous chemotherapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(5):1121. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.375
8. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–78. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
9. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
10. Guigay I., Anne Aupérin A., Fayette J. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5
11. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
12. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7

13. Cohen E.E.W., Soulières D., Le Tourneau C. et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8
14. Chung C.H., Bonomi M., Steuer C.E. et al. Concurrent cetuximab and nivolumab as a second-line or beyond treatment of patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results of phase I/II study. *Cancers* 2021;13:1180. DOI: 10.3390/cancers13051180
15. Sacco A.G., Ruifeng Chen R., Worden F.P. et al. *Lancet Oncol* 2021;22(6):883–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4
16. Tian X., Zhang H., Han Y. et al. Current status and future prospects of combined immunotherapy and epidermal growth factor receptor inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2025;132:102864. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102864

Вклад авторов

А.М. Мудунов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;
М.Б. Пак: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;

А.М. Хабазова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: obtaining data for analysis, analyzing of the data obtained, article writing, editing;

M.B. Pak: obtaining data for analysis, analyzing of the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing, editing;

A.M. Khabazova: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

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

А.М. Хабазова / A.M. Khabazova: <https://orcid.org/0000-0001-9372-3328>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patients signed informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 03.02.2025. Принята к публикации: 26.02.2025. Опубликовано онлайн: 18.03.2026.

Article submitted: 03.02.2025. Accepted for publication: 26.02.2025. Published online: 18.03.2026.